



Perception visuelle et plasticité oculomotrice : aspects fondamentaux et application clinique

Delphine Lévy-Bencheton

► To cite this version:

Delphine Lévy-Bencheton. Perception visuelle et plasticité oculomotrice : aspects fondamentaux et application clinique. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : . tel-00926062

HAL Id: tel-00926062

<https://theses.hal.science/tel-00926062>

Submitted on 9 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre : **289** - 2013

Année 2013

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON I

ECOLE DOCTORALE Neurosciences et Cognition

(arrêté du 7 août 2006)

Délivrée par :

L'université Claude Bernard – Lyon 1

Discipline :

Neurosciences

Soutenue publiquement le **18 décembre 2013** par :

Delphine Lévy-Bencheton

PERCEPTION VISUELLE ET PLASTICITE OCULOMOTRICE

Aspects fondamentaux et application clinique

Sous la direction du Professeur **Caroline Tilikete**

Co-directeurs : Docteur **Denis Pélisson** et Docteur **Laure Pisella**

COMPOSITION DU JURY

Docteur Bertrand Gaymard

Rapporteur

Docteur Dorine Vergilino-Perez

Rapporteur

Professeur Sophie Jacquin-Courtois

Examineur

Docteur Jean Blouin

Examineur

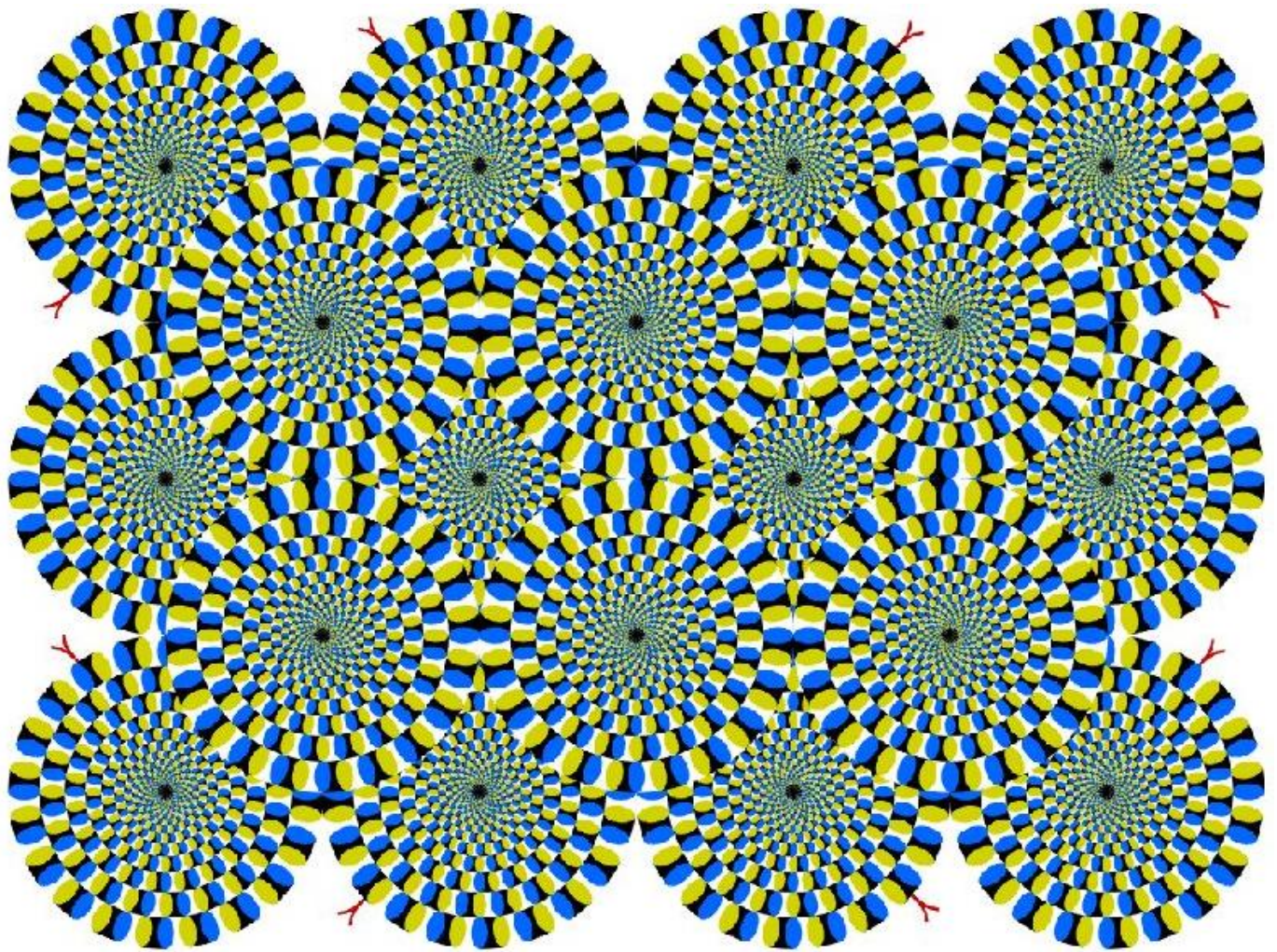
Professeur Alain Vighetto

Président

Professeur Caroline Tilikete

Directrice de thèse

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U 1028, CNRS
UMR5292, Université Lyon I, **Equipe ImpAct** (*Integrative, Multisensory, Perception
Action and Cognition Team*)



Illusion « Rotating snakes » par A.Kitaoka 2003 (September 2, 2003) ©

Remerciements






Mes premiers remerciements s'adressent aux membres du jury. Merci au Docteur **Bertrand Gaymard** et Docteur **Dorine Vergilino-Perez** d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail, merci au Docteur **Sophie Jacquin-Courtois** et Docteur **Jean Blouin** d'avoir accepté d'être examinateurs de mon travail et enfin un grand merci au Professeur **Alain Vighetto** d'avoir accepté de présider ce jury.

Un immense merci à ma directrice de thèse Caroline Tilikete et mes co-directeurs Denis Péliesson et Laure Pisella. Quel enrichissement d'avoir pu travailler avec vous. **Laure**, qu'aurais-je fait si on n'avait pas été voisines de bureau ? Merci pour tous tes conseils, ta proximité rassurante et ta patience pour m'avoir expliqué (et ré-expliqué à maintes reprises !) certains concepts. **Denis**, merci énormément pour ta disponibilité et tes lumières : malgré tes responsabilités, tu as toujours su libérer de ton temps (même en urgence !) pour me permettre d'avancer et je t'en serai éternellement reconnaissante. Enfin **Caroline**, tout simplement merci. Ce petit mot est en fait lourd de sens pour moi : ton expérience dans la clinique m'a été plus que bénéfique et sache que tu as su me donner envie de travailler plus pour être performante tout en gardant un plaisir intact à faire ce que je fais. Autant dire que je te dois beaucoup ! Enfin, à tous les trois : je pense qu'un étudiant ne peut pas rêver meilleure opportunité que d'être encadré d'une façon aussi complémentaire et je réalise vraiment la chance que j'ai d'avoir pu profiter de toutes vos connaissances et conseils.

Merci également au reste du laboratoire. Difficile de faire court après un peu plus de 5 années passées dans l'équipe. Je n'oublie pas ceux qui sont partis / reviennent de temps en temps avec qui j'ai passé de très bons moments professionnels comme personnels : **Aarlenne, Annabelle, Muriel, Clément'z', Lucilla, Pierre J., Peggy, Val'**, puis ceux que j'oublie (désolée !). Merci aux **ingénieurs, secrétaires, techniciens**, à tous les **chercheurs, étudiants** et **post-doctorants** encore présents. Mention spéciale à mes « collègues de déjeuner » : **Kristien, Elisa, Aurélie, Eric, Carole, Karen** (désormais je ferai le tour du laboratoire à partir de 12h30 !) **Ouaz-nana** (besoin de sujets ?), **Dodo** (continue de râler comme tu le fais si bien ☺),

Laure H. (même si tu ne descends jamais avant 13h) **Ch'tépheune** (avec tes blagues juste par-faites ! And never forget : Bazinga ! *rire-en-inspirant x2*) puis la **Patate** (pour les délires à la « Mission Impossible » et j'en passe... Bientôt ton tour ! j'essayerai de te rendre la pareille ☺) A tous : ça fait du bien de rire en votre compagnie.

Merci également à quelques-uns du « **labo d'à côté** » pour les pauses de 17h, merci à ma « p'tite » **Myriam** (clin d'œil) qui m'a beaucoup épaulée lors du protocole avec les patients et à toute **l'équipe du service de Neuro-ophtalmologie**. J'en profite également pour remercier tous les **sujets** contrôles et les **patients** pour leur participation aux expériences et surtout, leur patience.

Petite touche humoristique : merci à      de m'avoir permis de traiter les données brutes, d'en analyser les résultats, d'embellir les graphiques Statistica / Excel, puis de rédiger les articles et cette thèse. Sans vous, je n'aurais pu avancer !

Merci à tous mes amis : à mes « **F'F' : la base** » dispersés un peu partout en France / Angleterre / Allemagne, ça y est je vais pouvoir venir vous voir plus souvent ! Merci à mes **copiiiiines avec 4 « i »** Léna, Aurélie, Clémence, Hélène. Merci à mes p'tits **Miolands** (pensée particulière à **Greg B.**), merci à **Nico, Greg S., Alex** et à tous les autres. Chers amis : votre soutien m'a été très précieux... et je serai plus disponible maintenant pour profiter pleinement de vous ☺

Enfin, un dernier petit mot pour ma famille. **Cédric, Damien**, ça y est la boucle est bouclée, je suis la « troisième » ! **Papa, Maman**, vous êtes probablement les seules personnes à m'avoir vu dans tous les états possibles et imaginables. Même si habituellement je ne dis pas trop les choses, sachez que je suis vraiment reconnaissante de votre patience et d'être systématiquement là pour moi quand j'ai besoin de quelque chose... Même quand il s'agit de m'accompagner au labo pour gagner du temps ou de m'apporter mes « piles » d'appareils ! Merci.

Bonne lecture,

Préambule

Lire un livre, regarder un film, conduire ou encore réaliser des gestes simples comme prendre sa tasse de café posée sur la table, sont des actions qui ont une chose en commun : nous avons besoin de la vision pour les exécuter. La vision fait partie des 5 sens principaux que nous possédons, mais reste également le sens qui prédomine sur les autres puisque c'est lui qui nous fournit la majorité des informations sensorielles. Bien que cela semble assez simple au premier abord, de multiples étapes interviennent entre la perception visuelle et la réalisation d'actions ciblées qui en résultent. Outre l'œil, organe permettant de capter les images du monde environnant au niveau de la rétine, le traitement des informations visuelles se déroule au niveau du cerveau. Ce dernier est départagé en zones ou aires spécialisées dans le traitement de différentes informations sensorielles, qu'elles soient visuelles ou encore auditives, olfactives, gustatives, tactiles. Une zone cependant est dédiée au traitement et à l'interprétation de l'information visuelle : le lobe occipital. Pour percevoir notre monde tel que nous le percevons, un certain nombre de mécanismes sont mis en place, à commencer par un lien unissant la perception visuelle et les mouvements des yeux. L'exemple le plus courant pour illustrer cela est lors d'une tâche de lecture. Pour lire un mot, nous avons besoin d'amener ce mot au centre de notre œil (la fovéa) afin de le percevoir correctement. Au fur et à mesure, nous déplaçons notre œil par des mouvements très rapides, appelés saccades, qui nous permettent de mener à bien cette activité de lecture. C'est cette action que vous réalisez depuis ces quelques lignes. Nous verrons que le lien qui existe entre la perception et l'oculomotricité (action de bouger nos yeux) est primordial. Les mécanismes de vision intéressent les chercheurs depuis bien longtemps déjà et ont fait l'objet de diverses études. Dans cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à certaines de ces saccades sans lesquelles nous ne pourrions explorer notre monde favorablement.

L'être humain effectue près de 200 000 saccades par jour, en moyenne 3 à 4 mouvements des yeux par seconde. Nous pouvons donc nous demander quels sont les mécanismes cérébraux capables d'effectuer ces mouvements extrêmement rapides mais aussi très précis. Lors de la réalisation de ces multiples saccades, **1)**

quels repères spatiaux le cerveau utilise-t-il pour réaliser un mouvement oculaire qui atteindra précisément sa cible ? **2)** Comment le traitement des informations visuelles aboutit-il à une parfaite stabilité de la scène qui nous entoure, sans que nous ayons l'impression que notre environnement visuel bouge à chaque mouvement des yeux ? **3)** Et surtout le cerveau est-il capable de corriger les mouvements oculaires dans le cadre d'un défaut sensoriel ou moteur ? Pour illustrer cette dernière question, il a été observé que, juste après l'apparition d'un déficit moteur (ténotomie des muscles oculaires chez le singe ; Optican et Robinson, 1980), les saccades réalisées vers une cible sont raccourcies : la cible visuelle n'est pas atteinte ce qui correspond à un signal d'erreur. Pour compenser ce déficit, nous observons initialement une augmentation du nombre de saccades : la cible est atteinte par 2 voire 3 petites saccades au lieu d'une seule grande saccade. **Le cerveau est ensuite capable de corriger cette erreur en ajustant progressivement, et de façon totalement inconsciente et automatique, la taille des saccades** en les augmentant au fur et à mesure jusqu'à les ramener à une taille normale : une fois la taille ajustée, la cible est enfin atteinte directement, supprimant de ce fait le signal d'erreur. Ce phénomène est possible grâce au cerveau, très « plastique », qui va s'adapter à l'erreur détectée (cible non atteinte) : c'est **l'adaptation saccadique**. Nous verrons qu'il est très facile d'induire ces changements en condition de laboratoire, et c'est autour de cette thématique que va s'articuler cette thèse. Dans une première partie, 3 questions fondamentales seront abordées (expériences 1 à 3) afin de mieux comprendre comment fonctionne notre système sensori-moteur. Dans une deuxième partie, nous proposerons une application clinique de ce protocole d'adaptation saccadique chez des patients souffrant d'un déficit du champ visuel suite à une atteinte neurologique : **l'hémianopsie latérale homonyme (HLH)**. **Nous stimulerons les mécanismes de plasticité cérébrale en utilisant un paradigme d'adaptation saccadique afin de compenser le déficit sensoriel de ces patients.**

L'expérience 1 essaiera de répondre à la question suivante : **sur quel(s) repère(s) externe(s) ou interne(s) se base notre système oculomoteur pour effectuer les saccades et peuvent-ils être modifiés par les mécanismes de plasticité cérébrale ?** Dans cette première étude, nous traiterons cette notion de repères. Cela s'associe au concept **des cadres de références** dans lesquels nous sommes en mesure de situer un objet en fonction d'un autre soit en le référant par

rapport à nous-mêmes (repères internes ou centrés sur soi) soit par rapport à l'environnement (repères externes ou centrés sur le monde). Nous verrons chez les sujets contrôles quel(s) repère(s) est (sont) pris en compte lorsque nous exécutons différents types de saccades, et surtout s'ils sont influencés – et de quelle manière – par l'adaptation saccadique.

Aussi, la rapidité et la multiplicité des saccades que nous effectuons devraient nous donner l'impression que les objets bougent sur notre œil. Cependant, et vous l'avez bien constaté, notre monde visuel nous paraît stable et nous donne une impression nette de notre environnement. Ceci est possible grâce à notre cerveau qui possède une capacité de « remise à jour » de la position des objets les uns par rapport aux autres (mécanisme de remapping). En d'autres termes, cela signifie que le cerveau parvient à rester précis lors de l'exécution d'une séquence de plusieurs saccades. Mais qu'en est-il lorsque le cerveau est soumis à une erreur ? Parvient-il à la compenser ? Le cas échéant, comment la code-t-il ? Pour répondre à ces questions, **l'expérience 2 testera pour la première fois chez les sujets contrôles la possibilité d'induire une adaptation dans le cadre d'une réponse saccadique complexe qui nécessite un remapping.**

Dans le cas de l'HLH, les patients souffrent d'une amputation de la vision de la moitié droite ou gauche de chaque œil, généralement durablement dans le temps. Il est important de trouver des méthodes de rééducation qui parviennent à compenser le déficit visuel de façon à amoindrir leurs difficultés. Nous avons l'hypothèse d'induire une adaptation en augmentation d'amplitude des saccades dirigées vers le champ aveugle, afin d'améliorer les fonctions visuelles des patients HLH. La partie aveugle empêchant l'utilisation de saccades visuellement guidées simples (que nous aborderons dans le chapitre 2) seule l'utilisation d'un type particulier de saccade semble appropriée : les anti-saccades. **Nous avons donc testé chez les sujets contrôles la possibilité d'induire une adaptation saccadique en augmentation d'amplitude des anti-saccades (expérience 3) et appliqué ce paradigme chez une population de patients HLH recrutés pour l'étude (expérience 4).**

Table des matières

PARTIE I : INTRODUCTION GENERALE

Chapitre 1 : de la rétine au cortex visuel primaire

I. La rétine.....	16
II. Les voies visuelles.....	17
III. Pathologie.....	21

Chapitre 2 : saccades oculaire et substrats anatomiques

I. Les saccades : lien entre perception et oculomotricité.....	24
1. Généralité sur les saccades.....	26
2. Types de saccades d'analyse visuelle.....	27
2.1 Les saccades réactives.....	27
2.2 Les saccades volontaires.....	27
II. Substrats neuronaux des saccades.....	31
1. La voie finale commune des mouvements oculaires.....	31
2. Générateur saccadique.....	33
3. Contrôle sous-cortical.....	35
3.1 Colliculus supérieur.....	35
a. Les couches superficielles.....	36
b. Les couches intermédiaires et profondes.....	36
3.2 Ganglions de la base.....	37
3.3 Le cervelet.....	37
4. Contrôle cortical des mouvements oculaires.....	38
4.1 Cortex pariétal.....	39
4.2 Cortex frontal.....	39

Chapitre 3 : mécanismes d'adaptation saccadique

I. Historique de l'adaptation saccadique.....	43
1. Condition pathologique.....	43
2. Condition de laboratoire.....	44
II. Principes généraux de l'adaptation.....	47
1. Le signal d'erreur.....	47
1.1 Hypothèse motrice.....	47

1.2	Hypothèse sensorielle	48
1.3	Signal d'erreur post-saccadique	49
1.4	Signal d'erreur intra-saccadique	49
2.	Décours temporel.....	50
3.	Retention.....	51
III.	Type d'adaptation : augmentation versus diminution d'amplitude	52
1.	Etudes de transfert dans l'adaptation saccadique	55
1.1	Transfert à la localisation visuelle	55
1.2	Transfert entre une même catégorie de saccades	57
1.3	Transfert entre différentes catégories de saccades	60
a.	En diminution d'amplitude	60
b.	En augmentation d'amplitude	61
IV.	Substrats neuronaux de l'adaptation saccadique.....	64
1.	Cervelet.....	64
2.	Autres structures	64
V.	Cadres de Référence.....	65
1.	Cadre de référence rétinotopique.....	65
2.	Cadres de référence non-rétinotopique	66
2.1	Référentiels égocentriques ou centrés sur le corps	66
2.2	Référentiels allocentriques ou centrés sur des positions relatives visuelles	67
2.3	Cas particulier du référentiel spatiotopique ou centré sur le monde	67
3.	Cadres de référence dans l'adaptation saccadique.....	69
VI.	Remapping.....	71

Chapitre 4 : perception visuelle en condition pathologique : exemple des déficits du champ visuel

I.	Evaluation clinique et fonctionnelle dans l'Hémianopsie Latérale Homonyme	75
1.	Déficits du Champ Visuel.....	75
2.	Evaluation du handicap et de la qualité de vie dans l'HLH.....	78
3.	Evaluation du handicap dans l'exploration visuelle.....	79
4.	Evaluation du handicap dans la lecture	82
4.1	Etudes qualitatives et descriptives	82
4.2	Etudes oculomotrices	84
5.	Evaluation de la qualité de vie	87
II.	Rééducation dans l'Hémianopsie Latérale Homonyme	88
1.	Les aides optiques	88
2.	Les techniques de restauration.....	90
3.	Les techniques de compensation	92
3.1	Techniques top-down	92

a. Dans l'exploration visuelle	92
b. Dans la lecture	95
3.2 Technique bottom-up	97

PARTIE II : CONTRIBUTION EXPERIMENTALE

ARTICLE 1 Adaptation of scanning saccades co-occurs in different coordinate systems.....	103
ARTICLE 2 Adaptation of saccadic sequences with and without remapping.....	135
ARTICLE 3 Plastic modification of anti-saccades: adaptation of saccadic eye movements aimed at a virtual target.....	164
ARTICLE 4 Anti-saccades adaptation in patients with Homonymous Visual Field Defect: new tool for rehabilitation?	176

PARTIE III : DISCUSSION GENERALE

I. Articles fondamentaux (articles 1 à 3) comparaisons et nouveautés.....	208
1. Discussion de l'article 1	208
2. Discussion de l'article 2	211
3. Discussion de l'article 3	212
4. Saccades non-visuellement guidées : mécanismes adaptatif communs ?.....	214
4.1 Comparaison entre les saccades mémorisées, saccades avec remapping et anti-saccades	214
4.2 Quelques hypothèses.....	216
II. Discussion de l'article 4 et implications pour la clinique.....	221
III. Conclusion.....	225
REFERENCES	227
RESUME	250

Chapitre 1

De la rétine au cortex visuel primaire

La perception : par définition, c'est l'action de percevoir par l'un de nos 5 sens bien connus qui sont le toucher, l'odorat, l'ouïe, le goût et la vue. C'est principalement ce dernier sens qui prédomine sur les autres puisqu'il représente le sens qui apporte la majorité des informations sensorielles. La perception visuelle est définie comme l'interprétation que fait le cerveau suite à la réception des informations visuelles par les deux yeux. Quotidiennement, nous recevons un très grand nombre d'informations visuelles, mais avant de pouvoir y accéder consciemment, plusieurs étapes sont nécessaires. La toute première étape est l'entrée de la lumière dans l'œil. L'entrée de l'information lumineuse commence par subir un certain nombre de modifications comme la régulation du flux lumineux, exercée par la pupille, mais aussi la déviation des rayons lumineux par des mécanismes d'accommodation, rôle exercé par la cornée et le cristallin. Une fois ces premières couches traversées, la lumière se projette sur la rétine où l'information visuelle commence à être intégrée et traitée.

I. La rétine

La rétine est une membrane très mince qui ne dépasse pas les 0.5 millimètres d'épaisseur et tapisse la partie interne de l'œil. Comme nous le montre la Figure 1, il y a une diminution de l'épaisseur à certains endroits de la rétine (Fovéa et Papille optique), coïncidant avec une répartition non homogène **des cellules réceptrices ou photorécepteurs** (bâtonnets et cônes). La rétine est départagée en deux régions différentes : la **rétine centrale** et la **rétine périphérique**. La projection de la lumière se fait sur la totalité de la rétine (centrale et périphérique) mais la rétine centrale va particulièrement capter les signaux lumineux au niveau de la Fovéa, grâce aux photorécepteurs qui la composent : les **cônes**. Contrairement aux bâtonnets, les cônes ont une résolution spatiale extrêmement élevée ce qui explique pourquoi nous voyons avec une très haute précision et autant de détails lorsque nous amenons l'objet d'intérêt sur notre fovéa. La fovéa se trouve au centre de la

macula et à elles deux, permettent une **vision centrale** extrêmement précise de la zone fixée allant jusqu'à 5° d'excentricité. La rétine périphérique quant à elle contient une majorité de bâtonnets, et permet la **vision périphérique**.

La rétine est également départagée en 4 quadrants par la fovéa : imaginons une ligne verticale passant en son sein qui délimite la rétine temporale de la rétine nasale et une ligne horizontale qui délimite la rétine supérieure et la rétine inférieure. Cette séparation permet aussi de représenter le champ visuel qui correspond à la région de l'environnement perçu par un œil (champ visuel monoculaire) ou deux yeux (binoculaire). La figure 2 schématise le champ visuel de chaque œil, divisé par quadrant (différentes couleurs). La ligne horizontale départage l'hémi-champ visuel supérieur et inférieur tandis que la ligne verticale départage l'hémi-champ visuel temporal et nasal. Le champ visuel gauche se projette sur la rétine nasale de l'œil gauche et temporale de l'œil droit tandis que le champ visuel droit se projette sur la rétine nasale de l'œil droit et la rétine temporale de l'œil gauche.

Enfin, la rétine fait partie du système nerveux puisqu'elle contient des **neurones réiniens** qui reçoivent l'information des photorécepteurs. Ces neurones, répartis sur deux couches, contiennent notamment les cellules bipolaires (1^{ère} couche) qui sont connectées aux cellules ganglionnaires (2^{ème} couche). Ce sont les axones des cellules ganglionnaires qui se regroupent au niveau de la papille optique pour donner naissance au **nerf optique**, afin d'acheminer l'information visuelle à un premier relais dans le cerveau.

II. Les voies visuelles

Chaque nerf optique contient les axones des cellules ganglionnaire d'un seul œil, puis se regroupent ensuite au niveau du chiasma optique, où les fibres des deux nerfs vont se rencontrer et emprunter un chemin différent. Les fibres en provenance de la rétine temporale de chaque œil (40% des fibres) restent du **côté ipsilatéral**, tandis que les 60% restants, en provenance de la rétine nasale de chaque œil, se croisent pour continuer cette fois-ci du **côté controlatéral**. Figure 2 (ci-dessus). C'est la **décussation** des fibres des nerfs optiques au niveau du chiasma, qui, une fois réorganisés, rejoignent le premier relais via le **tractus optique**. Les tractus optiques

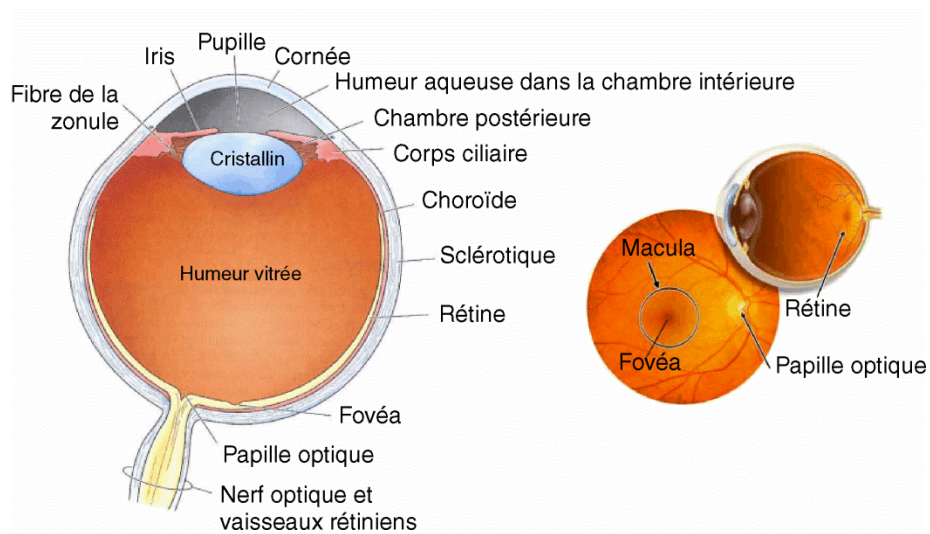


Figure 1 : Anatomie de l'œil. Figure modifiée de Purves et al., (2005)

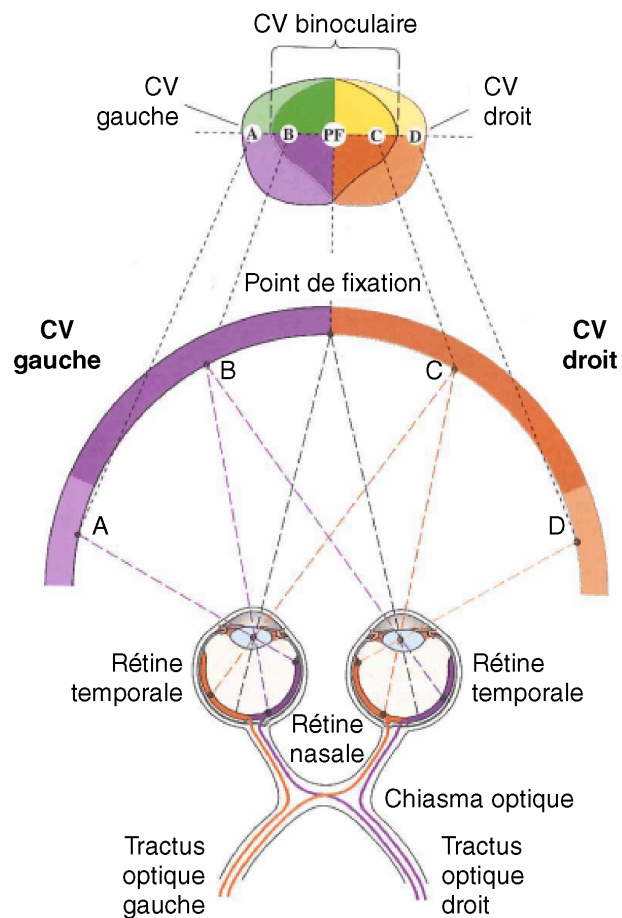


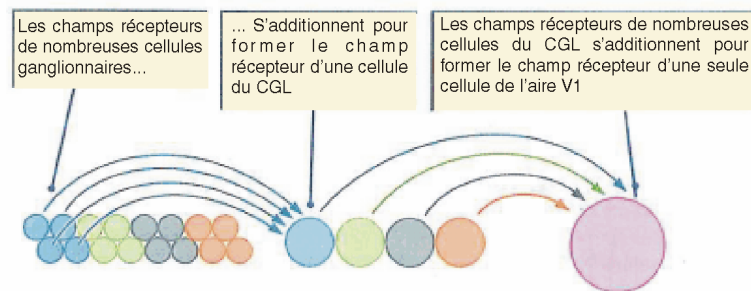
Figure 2 : Relations entre la projection du champ visuel binoculaire sur les deux rétines et le croisement des fibres dans le chiasma optique. Figure modifiée de Purves et al., (2005)

contiennent des axones en provenance des deux yeux contrairement au nerf optique, transportant ainsi les informations visuelles émanant d'un hémichamp droit ou gauche. Une fois que les axones ont pénétré dans le cerveau, ils vont être départagés en 4 faisceaux différents. Parmi ces faisceaux nous n'allons en aborder que deux : la **voie visuelle primaire** (ou voie réticulo-géniculo-striée) et la **voie visuelle secondaire** (ou rétino-tectale).

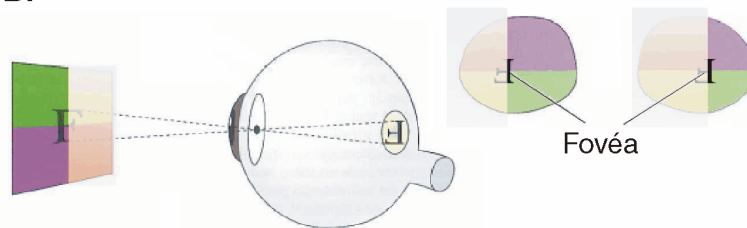
Le corps genouillé latéral (CGL) est le premier relais par lequel les axones de la voie primaire passent, avant d'acheminer l'information visuelle au **cortex visuel primaire (V1) ou cortex strié** au moyen des radiations optiques. L'information est ensuite projetée vers la région V2 (ou cortex extra-strié) pour se séparer à son issue en deux voies : dorsale et ventrale qui projettent respectivement vers le lobe pariétal (voie du « où ») et temporal (voie du « quoi ») (Ungerleider and Mishkin, 1982; Goodale and Milner, 1992). C'est grâce à cette voie visuelle primaire que nous avons conscience de ce que nous percevons. Les axones de la voie secondaire quant à eux projettent vers le **colliculus supérieur (CS)** localisé dans le tectum et est principalement impliqué dans les mouvements oculomoteurs, notamment dans la programmation des saccades oculaires visuellement guidées (Chapitre 2).

Pour résumer, les axones des cellules ganglionnaires se séparent au niveau du chiasma optique et suivent un chemin différent par l'une ou l'autre voie primaire ou secondaire afin d'arriver à V1 ou au colliculus supérieur. L'image du champ visuel projetée sur la rétine est codée spatialement sous forme de carte dite rétinotopique. Cette carte est construite au niveau des cellules ganglionnaires qui répondent spécifiquement à une stimulation du champ visuel, sur une zone précise de la rétine. Cette petite zone est **appelée champ récepteur des cellules ganglionnaires**. Il existe plusieurs milliers de champs récepteurs qui, lorsqu'ils sont regroupés, représentent l'ensemble du champ visuel. Cette organisation spatiale des différents champs récepteurs est conservée lors de la transmission de l'information au CGL ainsi qu'à V1 et au colliculus supérieur (Figure 3A). Par exemple, la Figure 3B illustre la projection sur la rétine. Cette projection sur la rétine est préservée une fois arrivée au cortex visuel primaire (Figure 3C). On constate que la partie centrale que fixe la fovéa F (centre du carré) est représentée au niveau cortical dans la partie la plus

A.



B.



C.

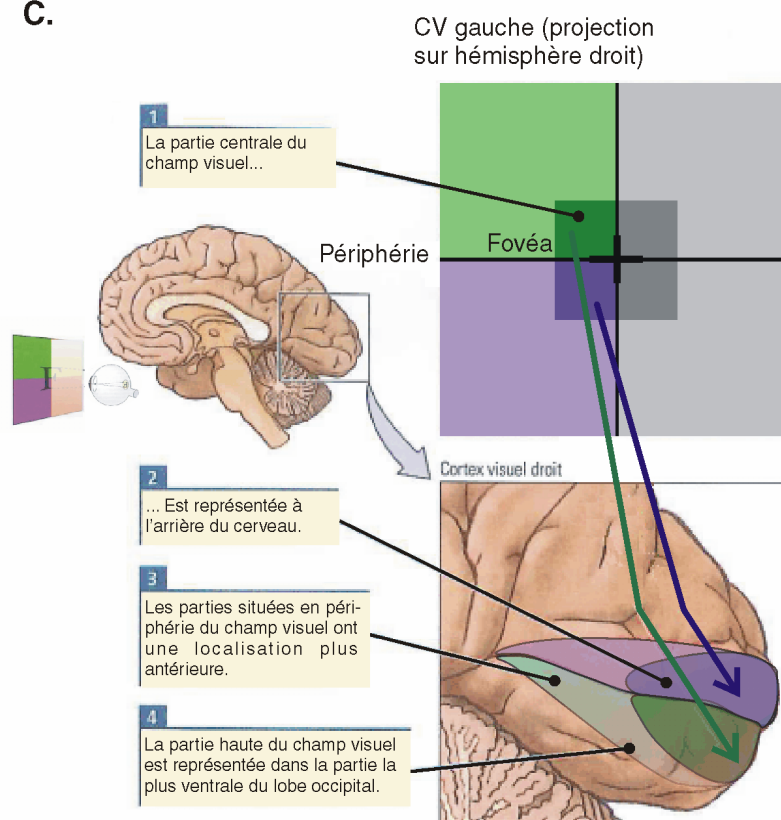


Figure 3 : Champs récepteurs (A). Projection des champs visuels sur les rétines gauche et droite (B). Organisation rétinotopique respectée dans V1 (C). Figure modifiée de Purves et al. (2005) ; Kolb et Whishaw, (2001).

postérieure du cerveau, et la périphérie plus antérieurement. Aussi, la partie supérieure du champ visuel est représentée en partie ventrale de V1 tandis que la partie inférieure du champ visuel en partie dorsale. C'est donc ce codage rétinien qui permet de localiser les objets dans notre environnement.

III. Pathologie

Cependant, il se peut qu'à la suite d'une lésion des voies visuelles, nous retrouvions un déficit de la perception, notamment une amputation du champ visuel. La Figure 4A schématise les cas de figures les plus généralement retrouvés en clinique. Nous constatons que suivant les endroits de la lésion, l'atteinte du champ visuel n'est pas la même. En amont du chiasma optique, le nerf optique est composé des axones d'un seul et même œil. Ainsi une lésion à un endroit précédent la décussation, un seul œil sera touché par l'amputation visuelle (Figure 4A, lésion 2). Dès lors que les lésions surviennent en aval du chiasma, les deux yeux sont touchés par un déficit que l'on qualifie de déficit visuel latéral homonyme (DVLH), objet de notre étude n°4. Il peut s'agir, comme dans le cas des lésions 5 et 7 (Figure 4A), d'une **Hémianopsie Latérale Homonyme** (HLH), ou comme dans le cas de la lésion 6, d'une **Quadranopsie Latérale Homonyme** (QLH).

Le DVLH se définit donc par une amputation du champ visuel d'un même côté pour les deux yeux. La figure montre qu'après lésion droite, le patient aura son hémichamp gauche amputé pour l'œil droit et l'œil gauche. La sévérité du handicap augmente lorsqu'à l'inverse, une même lésion dans l'hémisphère gauche entraîne une amputation droite (Figure 4B). Le handicap se fait d'autant plus lourd puisque les activités de lecture, de part le sens dans lequel nous lisons, deviennent encore plus fatigantes. Il existe de nombreuses techniques de rééducation pour palier ce handicap, que nous aborderons de façon plus exhaustive dans la dernière partie de cette thèse. En revanche, il faudrait retenir qu'elles se basent essentiellement sur l'entraînement des mouvements oculaires vers le champ visuel aveugle. Ainsi, les patients, par leurs saccades, arrivent plus ou moins à compenser leur déficit. Il nous faut donc dès à présent définir les différentes catégories de saccades et leurs substrats neuronaux.

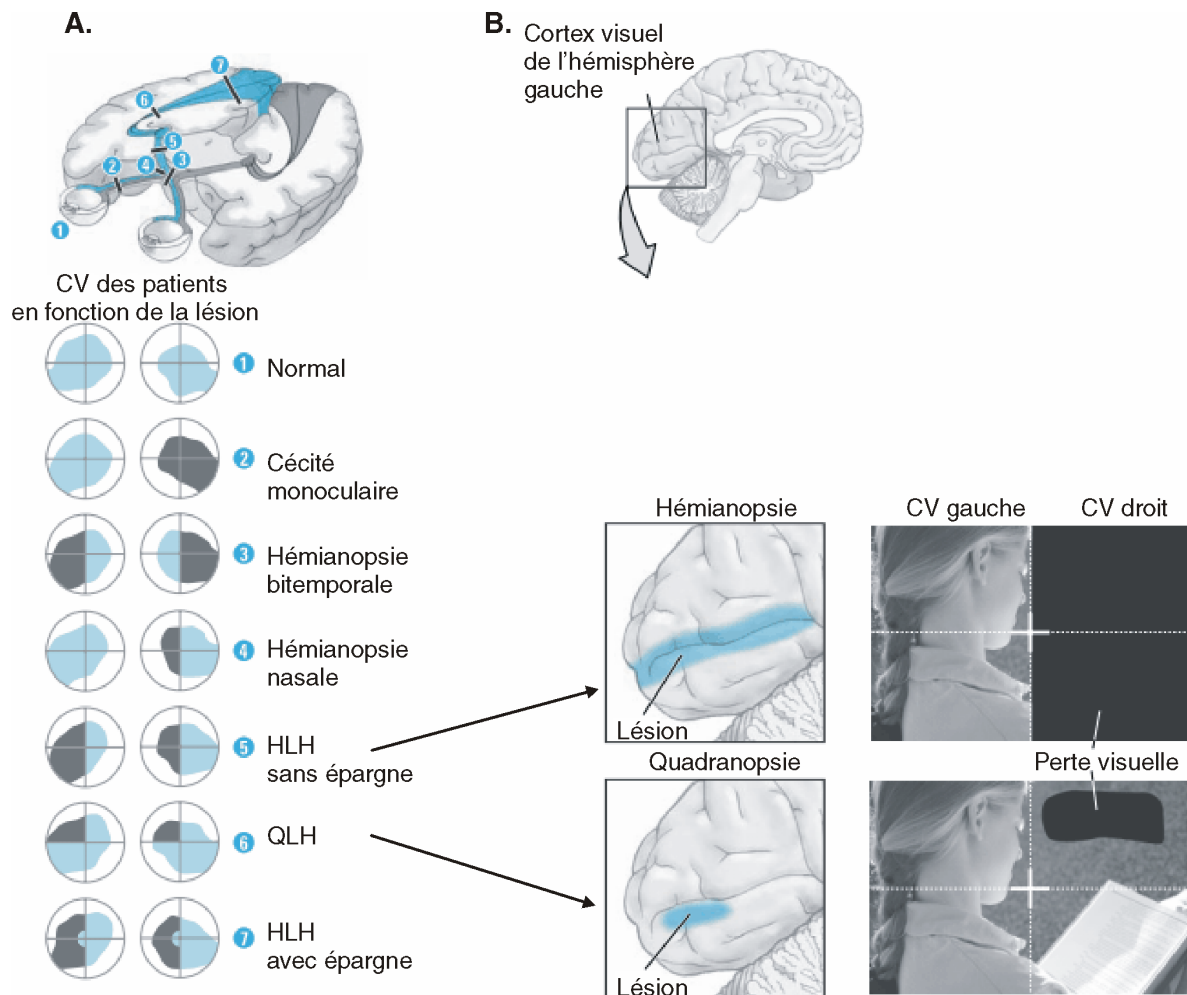


Figure 4 : Différentes lésions de l'hémisphère droit (A) Conséquence des lésions de V1 de l'hémisphère gauche (B). Figure modifiée de Part III cortical functions ; Chapter 13 : The occipital lobes, p.329 Jim Pickerell/Stock Connection/PictureQuest

Chapitre 2

Saccades oculaires et substrats anatomiques

I. Les saccades : lien entre perception et oculomotricité

Pour regarder successivement un point A puis un point B, nos muscles oculaires contrôlent les globes oculaires dans les orbites de façon à faire bouger nos yeux vers une zone d'intérêt. L'objectif est d'amener cette zone d'intérêt sur la fovéa, pour une analyse visuelle fine. La direction et la taille du mouvement sont très souvent ajustées en fonction de la scène visuelle en face de nous puisque celle-ci guide notre regard vers une zone d'intérêt repérée à l'avance par le système visuel. Illustrons ceci avec l'expérience de Yarbus en 1967, examinant le comportement oculomoteur d'un sujet regardant un tableau du peintre russe Ilya Yefimovich Repin « The Unexpected Visitor » (figure 5A).

Yarbus présente une reproduction de ce tableau à un sujet, qui doit contempler librement cette image pendant 3 minutes. Ses mouvements des yeux sont enregistrés simultanément pour pouvoir ensuite représenter les positions du regard du sujet, représentées sur la Figure 5B. Les points blancs représentent les temps d'arrêt de l'œil – fixations – tandis que les traits blancs représentent des saccades – mouvement rapide entre deux fixations –. Ces saccades, comme nous pouvons le constater, sont effectuées en direction des visages des différents protagonistes, visages qui représentent les « zones d'intérêt » définies plus haut, et repérées à l'avance par le système visuel. Ainsi, les informations visuelles sont transmises au système oculomoteur qui est renseigné sur la taille de la saccade et sa direction à effectuer afin d'aller d'une zone d'intérêt à un autre, et de les ajuster si besoin. C'est en ce sens que nous pouvons dire que **les mouvements des yeux sont visuellement guidés** par une scène et que l'exploration visuelle est un processus actif qui nécessite une interaction entre les systèmes visuel et

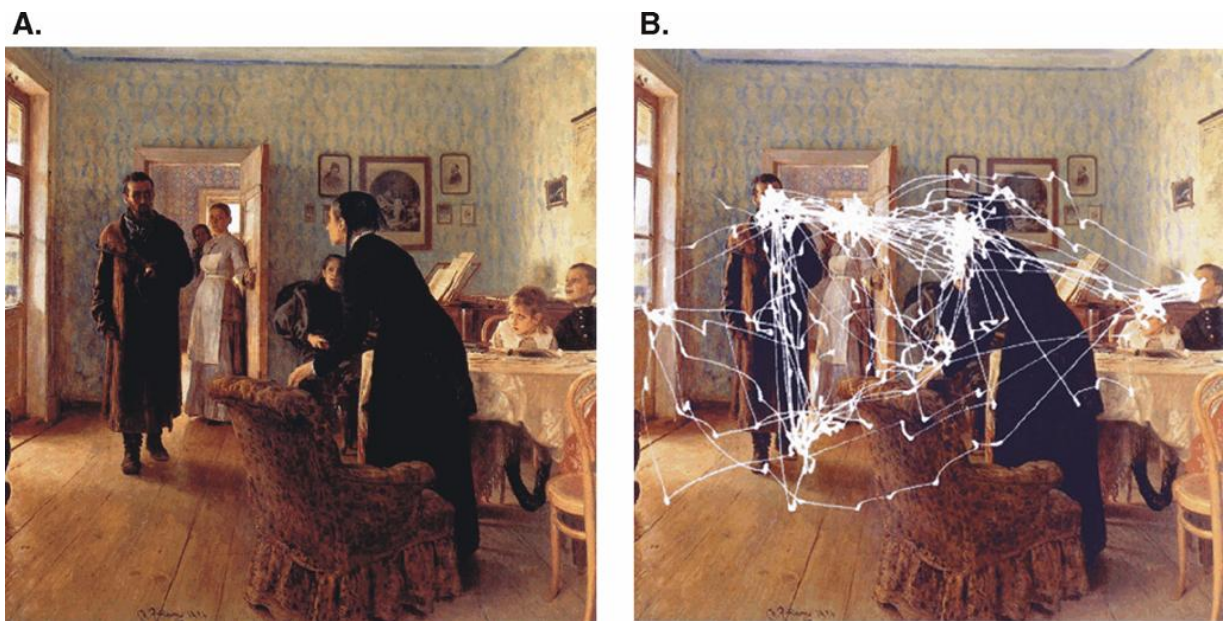


Figure 5 : Représentation de la peinture « The unexpected visitor » (A) avec tracé des enregistrements des yeux après contemplation libre de 3 minutes (B). Figure modifiée de Yarbus (1967).

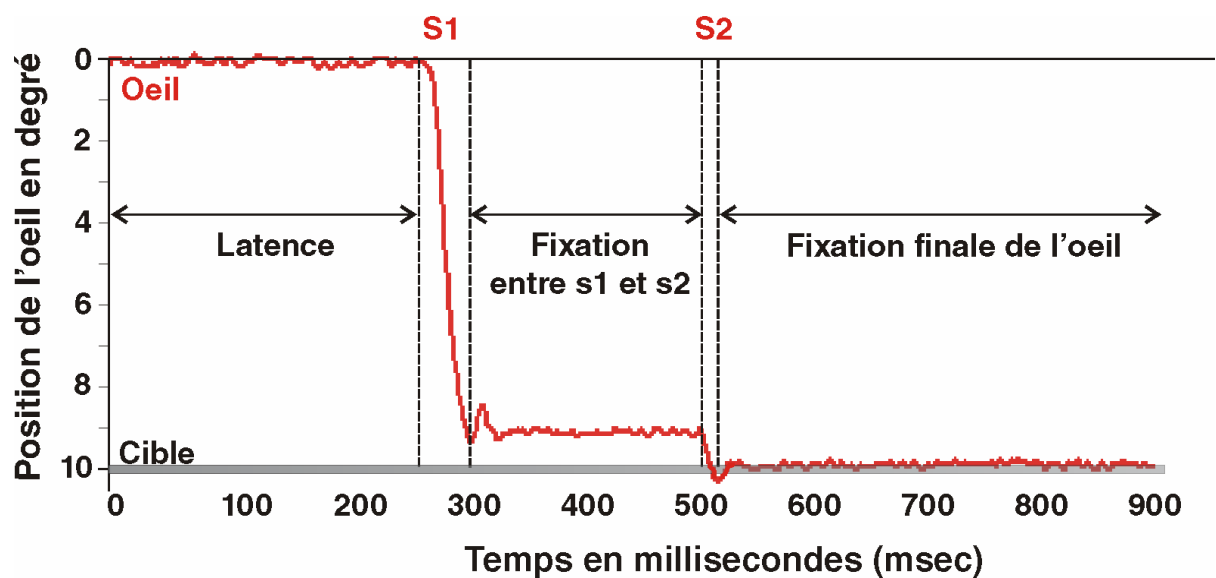


Figure 6 : Exemple de tracé d'une saccade visuellement guidée vers la gauche pour une cible à 10 degrés. Les lignes verticales pointillées représentent la durée de la saccade primaire (S1) et de la saccade secondaire (S2)

oculomoteur. Bien qu'il existe d'autres types de saccades (définis dans la partie 2) et d'autres types de mouvements oculaires d'exploration, comme la poursuite oculaire, les saccades d'exploration visuellement guidées restent le plus utilisées dans la vie de tous les jours.

1. Généralité sur les saccades

Il existe plusieurs types de saccades, tels que les phases rapides du nystagmus, les REM (rapid Eye Movement) pendant le sommeil et les saccades proprement dites. Nous porterons essentiellement notre attention sur les saccades visuellement guidées que nous appellerons ici saccades d'analyse visuelle.. Le traitement de l'information visuelle se déroule pendant les temps d'arrêt entre chaque mouvement saccadique : lors de la **fixation oculaire**.

Une saccade d'analyse visuelle est caractérisée par plusieurs paramètres (Figure 6). La **latence d'une saccade déclenchée par l'apparition d'un stimulus visuel** est calculée entre le moment de cette apparition et le déclenchement de la saccade vers cette cible. **L'amplitude** est mesurée comme la différence entre la position de fin et la position de début de l'œil. Très souvent, **l'amplitude réalisée** de la saccade est légèrement plus courte que **l'amplitude désirée**, distance à laquelle se trouve la cible par rapport à la position initiale de l'œil. Ainsi, pour une cible à 10°, les sujets réalisent fréquemment une saccade d'environ 9,5° : on parle **d'hypométrie**. Afin de prendre en compte directement les deux amplitudes, il est plus facile de calculer le **gain** de la saccade, mesuré comme suit : Amplitude réalisée / Amplitude désirée. Nous verrons plus tard que c'est ce paramètre qui est le plus souvent étudié dans les expériences de saccades, notamment d'adaptation saccadique (chapitre 3).

Généralement, le gain d'un sujet normal se situe aux alentours de 0.90 – 0.95 (Becker, 1989), reflétant la tendance à l'hypométrie mentionnée ci-dessus. De ce fait le sujet corrige presque systématiquement l'erreur entre la position finale de l'œil après la **saccade primaire** et la position de la cible, par une **saccade secondaire** (ou saccade corrective). Enfin, plus l'amplitude est grande, plus la durée de la saccade est longue et plus sa vitesse augmente. Cette relation entre vitesse, taille et

durée de la saccade est décrite sous le terme de « **séquence principale** » (Bahill et al., 1975).

2. Types de saccades d'analyse visuelle

Il existe deux grandes catégories de saccades d'analyse visuelle. Généralement elles sont classées en fonction de leurs latences, qui reflètent leur mode de déclenchement (figure7).

2.1 Les saccades réactives

Les **saccades réactives (ou pro-saccades)** sont déclenchées par un élément extérieur inattendu. Par exemple, lorsque vous conduisez et qu'un animal surgit de nulle part dans votre champ visuel périphérique, votre regard va être capté par cette apparition soudaine, détournant ainsi rapidement vos yeux vers cette nouvelle « cible ». La latence de ce type de saccade est donc très courte, aux alentours de 180 msec (Smit et al., 1987). En condition de laboratoire, il est très facile d'étudier les saccades réactives, grâce à la présentation d'une cible périphérique combinée à l'extinction simultanée d'un point que vous fixiez (point de fixation).

Les **saccades expresses** sont un autre type de saccades réactives, ayant des latences encore plus courtes comprises entre 100 et 135 msec selon Fischer et al. (1993). La diminution de ces latences est due à la disparition du point de fixation *avant* l'apparition de la cible périphérique, permettant ainsi au sujet de planifier sa saccade encore plus précocement. L'introduction de ce délai représente un paradigme spécifiquement conçu pour étudier les saccades expresses : **le paradigme gap**.

2.2 Les saccades volontaires

Il s'agit de la deuxième grande catégorie de saccades. Comme l'indique leur nom, ce sont des saccades qui sont volontairement déclenchées par le sujet. Ces saccades, de part leur contrôle volontaire, ont des latences plus longues que les saccades réactives s'élevant à plus de 200 msec (Deubel, 1995; Alahyane et al., 2007). A l'inverse des saccades réactives, nous distinguons plusieurs sous-catégories de saccades volontaires.

Les **scanning saccades** ou **saccades d'exploration** sont très souvent étudiées dans la littérature. Dans la vie quotidienne, il s'agit aussi du type de saccades le plus classiquement utilisé. C'est le cas par exemple quand vous regardez attentivement un tableau (cf. Yarbus) ou quand vous lisez un texte. Dans le laboratoire, plusieurs cibles périphériques sont affichées sur l'écran en même temps qu'un point de fixation. La consigne du sujet est d'effectuer des saccades vers ces cibles de façon séquentielle. Leur latence s'élève à 300 msec (Deubel, 1995).

Ce type volontaire de saccade peut aussi être étudié avec une seule cible périphérique présentée sur l'écran mais superposant la présentation de la cible périphérique avec le point de fixation : c'est le **paradigme d'overlap**. Le sujet doit effectuer une saccade vers la cible périphérique le plus rapidement possible. Leur latence est comparable à celle des saccades d'exploration (environ 270 msec, (Collins et al., 2007). Une variante de ce paradigme, avec une présentation similaire des cibles, serait de demander au sujet d'attendre un go-signal (par exemple extinction du point de fixation) avant d'effectuer sa saccade vers la cible périphérique : ce paradigme fait référence **au paradigme d'overlap avec délai, ou delayed-saccades** (Erkelens and Hulleman, 1993; Hopp and Fuchs, 2004).

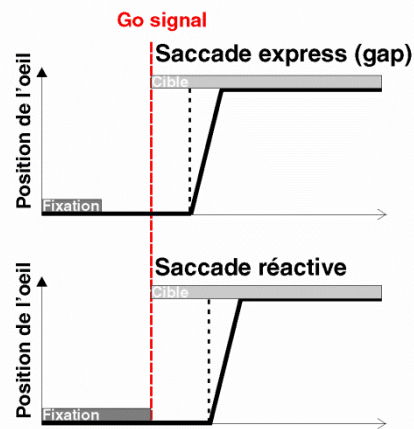
Les **saccades mémorisées** quant à elles désignent le fait de mémoriser une cible brièvement flashée en périphérie alors que le sujet fixe un point. Dès lors que le point de fixation s'éteint, le sujet doit effectuer sa saccade vers la position préalablement mémorisée (Deubel, 1995). Ce paradigme permet notamment d'étudier le maintien en mémoire de la position d'une cible. Leur latence se situe aux alentours de 220 msec (Smit et al., 1987). Une autre sous-catégorie un peu particulière peut être incluse dans ce type de saccades : les **saccades double-step**. Dans ce cas, deux cibles sont brièvement flashées l'une à la suite de l'autre pendant la latence de la première saccade (Hallett and Lightstone, 1976). Une fois la seconde cible éteinte, le sujet a pour consigne d'effectuer une saccade vers la première cible flashée, puis une seconde vers la deuxième. Cette tâche implique également la mémorisation des positions des deux cibles, puisqu'elles ne sont plus visibles sur l'écran au moment de l'exécution de la première saccade. Elle fait également

intervenir un **processus de remapping** que nous développerons de façon plus exhaustive dans le chapitre 4 de cette thèse.

La plupart des protocoles qui viennent d'être présentés ont en commun un alignement de l'information sensorielle (vecteur visuel) avec l'exécution motrice (vecteur moteur). La **transformation sensori-motrice** (transformation du vecteur visuel en vecteur moteur) est donc directe. Nous allons à présent définir la dernière catégorie de saccades volontaires dans laquelle ces deux vecteurs sont dissociés : les **anti-saccades**. Ici le sujet doit effectuer une saccade dans le sens opposé à la présentation de la cible périphérique, vers sa position miroir (Hallett, 1978). Pour une cible présentée à droite – vecteur visuel – la saccade devra s'effectuer dans le sens opposé, à gauche – vecteur moteur –. L'intérêt de ce type de tâche est donc double : en plus de pouvoir mesurer la capacité à pouvoir inhiber un comportement réactif vers la cible périphérique, l'inversion du vecteur visuel en vecteur moteur est un processus dont l'étude permet une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la programmation des saccades (voir pour revue Munoz and Everling, 2004).

Enfin, la description des protocoles ci-dessus n'est pas exclusive. Il se peut que les sujets présentent certaines difficultés lors de leur réalisation, comme par exemple un départ en pro-saccade dans une tâche d'anti-saccade ou encore une imprécision et / ou une variabilité très grande sur la position finale lors de la tâche de double-step. Ainsi, suivant les paramètres que nous désirons mesurer (position finale, amplitude etc...), il est possible d'apporter de petites modifications méthodologiques afin de faciliter la réalisation de l'expérience. Par exemple, nous verrons plus loin que pour les besoins de notre étude sur les anti-saccades nous avons préféré introduire un overlap entre le point de fixation et la cible périphérique.

Saccades Réactives



Saccades Volontaires

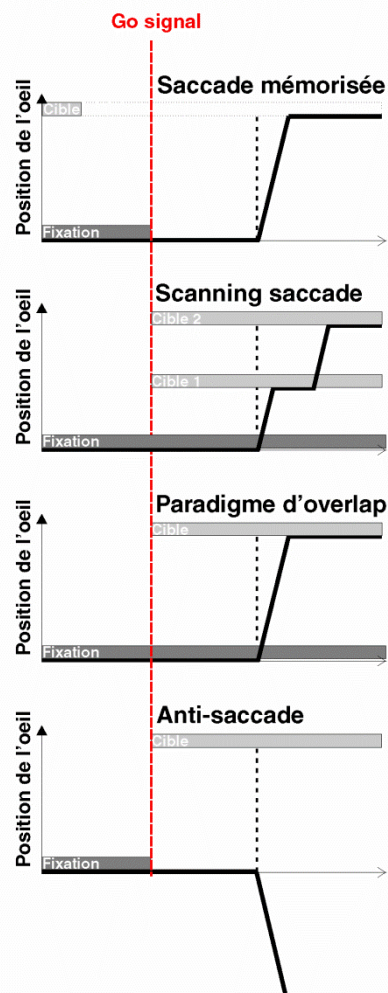


Figure 7 : Schématisation des deux types de saccades réactives et volontaires les plus couramment étudiées dans la littérature.

II. Substrats neuronaux des saccades

1. La voie finale commune des mouvements oculaires

La figure 8 représente les 3 paires de muscles extra-oculaires (horizontaux, verticaux et obliques) permettant de contrôler précisément les mouvements des yeux dans trois plans : horizontal, vertical et en torsion. Ces muscles sont innervés par des **neurones moteurs (ou motoneurones)** de 3 nerfs crâniens différents, dont les noyaux sont localisés dans le tronc cérébral :

- En avant du mésencéphale, le **noyau du III donne naissance au nerf oculomoteur** qui innerve la majorité des muscles oculaires (Droit supérieur, inférieur et médian, oblique inférieur).
- Dans la partie caudale du mésencéphale le **noyau du IV** et son **nerf pathétique ou trochléaire** innerve le muscle oblique supérieur.
- Enfin à la jonction de la partie bulbo-pontique le **noyau VI** donne naissance au **nerf abducens** qui innerve le droit latéral.

Ce système associant muscles extra-oculaire, nerfs oculomoteurs et leurs noyaux est commun à tous les types de mouvements oculaires.

Lors de la réalisation d'une saccade, les motoneurones localisés dans les noyaux oculomoteurs présentent une décharge comprenant une **composante phasique** (ou pulse), responsable du déplacement de l'œil et une **composante tonique** (ou step) responsable du maintien de la position de l'œil après la saccade. Ces deux composantes réunies forment l'**activité pulse-step** qui permet une exécution précise des mouvements des yeux et un maintien de leur position. Cette activité des motoneurones provient des afférences qu'ils reçoivent de neurones **prémoteurs** spécifiques situés au sein des **générateurs saccadiques** localisés dans le tronc cérébral.

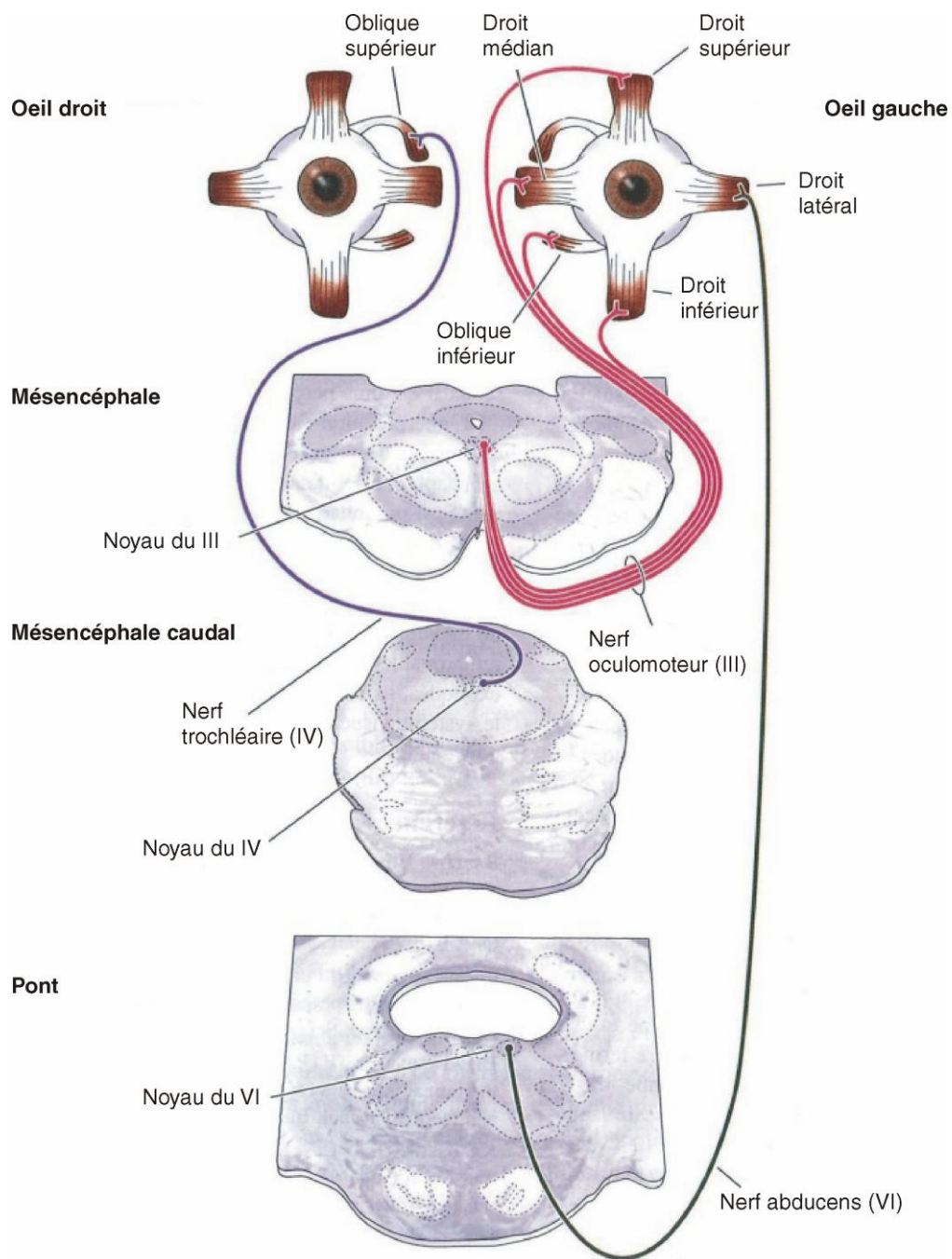


Figure 8 : Schéma de l'organisation des noyaux et des nerfs crâniens impliqués dans la commande des mouvements des yeux montrant les muscles extra-oculaires qu'ils innervent. Figure modifiée Purves et al. (2005)

2. Générateur saccadique

Il existe un générateur saccadique pour les mouvements horizontaux et un autre pour les mouvements verticaux. Nous n'allons aborder dans la suite que les 3 types de neurones les plus connus impliqués dans l'activité pulse-step (Figure 9).

Les **Short-Lead Burst Neurons** (SLBN) sont des neurones qui déchargent quelques millisecondes avant le début et la fin de la saccade et restent silencieux pendant les périodes de fixation de l'œil. Ils sont donc systématiquement impliqués lors de l'exécution saccadique. Parmi les SLBN, deux catégories principales sont responsables de **décharges phasiques** destinées aux muscles agonistes et aux muscles antagonistes. Ainsi les **Excitatory Burst Neurons** (EBN) déchargent intensément sur les noyaux oculomoteurs ipsilatéraux, tandis que les **Inhibitory Burst Neurons** (IBN), eux même stimulés par les EBN ipsilatéraux, déchargent simultanément de manière inhibitrice sur les noyaux oculomoteurs, les EBN et les IBN controlatéraux. Lors d'un mouvement des yeux vers la gauche par exemple, les EBN situés à gauche s'activent et stimulent les voies oculomotrices périphériques innervant les muscles agonistes (droit latéral gauche et droit médian droit) alors que les IBN du même côté inhibent les voies oculomotrices périphériques innervant les muscles antagonistes (droit médian gauche et droit latéral droit). L'activité phasique des EBN est proportionnelle à la durée de la saccade : la fréquence et le nombre de potentiels d'action de ces neurones sont respectivement liés à la vitesse et à l'amplitude de la saccade.

Une seconde classe de neurones décharge continuellement sauf pendant la saccade : ce sont les **Neurones Omnipauses** (OPN). Le rôle des OPN est d'exercer une inhibition parallèle des EBN et IBN (Ramat et al., 2007) pour empêcher toute production de saccades. De ce fait, lors de l'exécution d'une saccade ces noyaux deviennent silencieux.

Suivant que les mouvements soient horizontaux ou verticaux, il ne s'agit pas des mêmes structures impliquées. Pour les mouvements horizontaux, les EBN sont situés dans la partie paramédiane de la formation réticulée pontique (FRPP) du tronc cérébral tandis que les IBN sont situés dans la formation réticulée bulbaire. Pour les mouvements verticaux, les EBN se trouvent dans le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian. Les IBN verticaux sont localisés dans le noyau

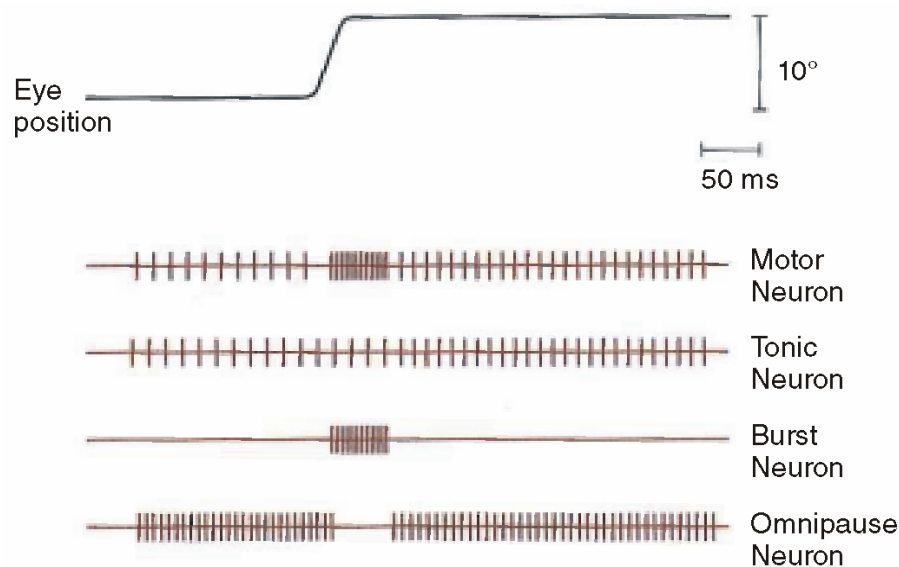


Figure 9 : Décharge des différents neurones pour une saccade horizontale de 10°. Figure tirée du livre *Principles of Neural Science* 4th edition, Kandel et al. (2000)

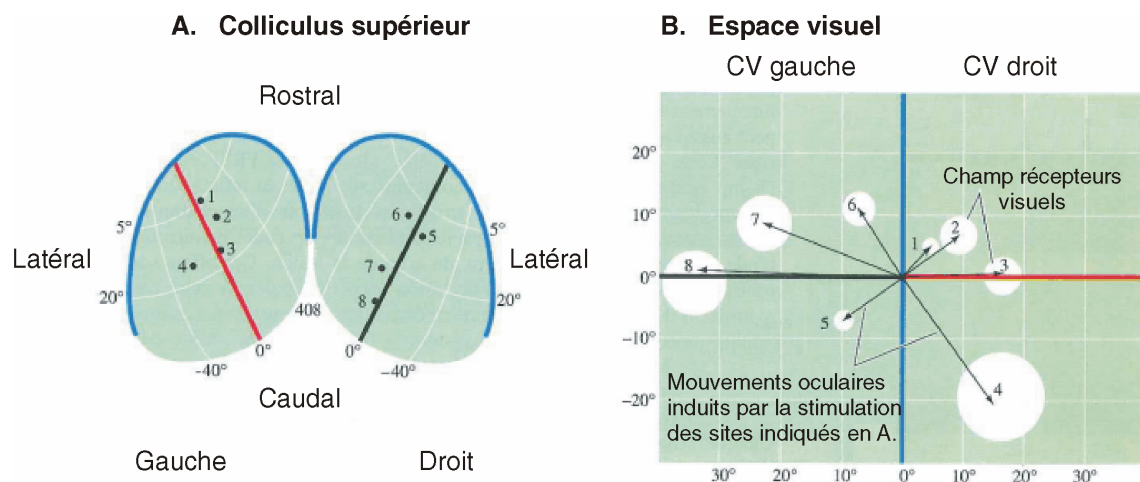


Figure 10 : Schématisation de la transformation sensorimotrice étudiée par stimulation et enregistrement du CS. Figure tirée de Purves et al. (2005). Vue sur la surface des CS montrant les emplacements de huit sites distincts de l'implantation d'une microélectrode servant à enregistrer et stimuler (A). Carte de l'espace visuel montrant l'emplacement des champs récepteurs des sites indiqués en (A) ainsi que l'amplitude et la direction des mouvements oculaires déclenchés par la stimulation électrique de ces sites (flèches) (B). Dans chaque cas, la stimulation entraîne des mouvements oculaires représentés par les flèches, qui ont pour effet d'amener sur la fovéa la région de l'espace visuel correspondant au champ récepteur du site considéré (d'après Schiller et Stryker, 1972).

interstitiel de Cajal situé à proximité. Enfin les OPN sont localisés dans le noyau interstitiel du raphé, que ce soit pour les mouvements verticaux et horizontaux (Büttner-Ennever et al., 1988). Une fois la saccade terminée, les yeux doivent être maintenus dans leur nouvelle position. A l'activité phasique s'ajoute donc **l'activité tonique** (décharge step) qui est effectuée par les **Neurones Toniques** (TN). Ils codent un signal de position qui permet de maintenir l'œil dans sa nouvelle position après la saccade. Leur décharge est corrélée à la position de l'œil quelle que soit « l'état » de l'œil (saccade ou fixation). Les Neurones Toniques qui projettent directement sur les motoneurones sont dispersés dans le tronc cérébral.

Il existe d'autres types de neurones modulant les activations de ceux que nous venons d'aborder, comme les **Long-Lead Burst Neurons** (LLBN) qui précèdent la décharge des SLBN, mais nous n'entrerons pas dans les détails. Ce que nous pouvons retenir est que **la génération d'une saccade repose sur un processus d'excitation / inhibition** de structures faisant parties du tronc cérébral. Cependant, sauf pour les phases rapides des nystagmus, la génération de saccades réactive ou volontaire implique également l'activation en amont de **réseaux sous-corticaux et corticaux**.

3. Contrôle sous-cortical

3.1 Colliculus supérieur

Le générateur saccadique apporte les signaux nécessaires pour activer directement les noyaux oculomoteurs, mais reste sous la dépendance de structures de contrôle corticales et sous corticales, impliquant notamment le **colliculus supérieur** (CS). Cette structure bilatérale est connue pour être impliquée dans plusieurs fonctions telles que l'orientation de la tête et des yeux (Wurtz and Albano, 1980), leur coordination mais également dans l'initiation des saccades. Pour les mouvements oculaires, il représente la voie de sortie des réseaux saccadiques corticaux et sous-corticaux situés en amont commune aux saccades réactives et volontaires. Le CS utilise les informations sensorielles émanant du monde extérieur dans le but de les traduire en commande motrice pour orienter les réponses envers ces informations : **c'est l'intégration sensorimotrice**. Selon King (2004) le CS joue un rôle prépondérant dans l'intégration des informations visuelles en informations

motrices lors de la production de saccade. Le CS peut être divisé en deux régions fonctionnelles : les couches superficielles et les couches intermédiaires et profondes.

a. Les couches superficielles

Elles sont au nombre de 3 et reçoivent des afférences directes des cellules ganglionnaires de la rétine, mais aussi indirectes émanant du cortex visuel. Les cellules de ces couches superficielles répondent aux stimuli visuels présentés dans l'hémi-champ visuel controlatéral. Chacune de ces cellules se caractérise par un **champ récepteur visuel** (Goldberg and Wurtz, 1972). Les stimuli proches de la fovéa activeront les neurones situés en partie rostrale du CS tandis que les stimuli s'éloignant vers la périphérie activeront les neurones de la partie caudale (Figure 10). Cette organisation spatiale des neurones dans le CS forme une carte visuelle qui répond à celle de la projection des stimuli sur la rétine (Gaither and Stein, 1979) : il y a respect de **l'organisation rétinotopique**.

b. Les couches intermédiaires et profondes

Les cellules de ces couches quant à elles reçoivent des afférences multi-sensorielles (Jay and Sparks, 1987) et projettent vers les structures pré-motrices du tronc cérébral. Ces cellules sont donc sensorielles et motrices. Plus spécifiquement les couches intermédiaires et profondes contiennent des neurones visuo-moteurs, qui possèdent non seulement un champ récepteur visuel, mais aussi un **champ moteur ou champ de mouvement**, ainsi que neurones moteurs. Il a été montré que les neurones moteurs déchargent avant l'exécution d'une saccade controlatérale (Sparks and Jay, 1986) d'une amplitude et d'une direction spécifique. Par exemple, les saccades de grande amplitude sont codées au niveau de la partie caudale du CS tandis que les saccades de faible amplitude, comme les micro-saccades (Hafed et al., 2009) sont codées au niveau de la partie rostrale (Figure 10). Ces neurones qui déchargent juste avant l'exécution d'une saccade vers une cible forment donc la couche motrice (Mays and Sparks, 1980), qui répond à la même organisation que les neurones des couches superficielles.

Les cartes visuelles et motrices se superposent : les neurones qui répondent à un stimulus visuel dans une zone donnée de l'espace sont situés

exactement au dessus des neurones moteurs qui vont déchargent lors du mouvement oculaire vers cette même zone.

3.2 Ganglions de la base

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux bien connus dans la génération de mouvements moteurs volontaires. Leur dysfonctionnement est à l'origine de troubles moteurs extrapyramidaux tels que les syndromes de la maladie de Parkinson et de la chorée de Huntington. Parmi ces noyaux, deux vont être importants dans le contrôle oculomoteur : le **noyau caudé (NC)** et la **substance noire pars reticulata (SNpr)**. Ils exercent surtout un rôle intermédiaire pour réguler les afférences en provenance directe du cortex : plus spécifiquement le FEF (Hikosaka et al., 2000) projette sur le noyau caudé qui lui-même envoie des projections inhibitrices vers la SNpr. Cette dernière, en projetant vers le CS, exerce ainsi une inhibition tonique de cette structure, plus spécifiquement des neurones impliqués dans les saccades.

3.3 Le cervelet

Le cervelet coordonne et module les mouvements en général. Dans le contrôle saccadique, il va rendre possible la stabilisation du regard sur une cible, ou encore dans le maintien de la précision des saccades. Ce dernier rôle, prépondérant, est effectué par le vermis oculomoteur (les lobules VI et VII) et la région fastigiale oculomotrice (Büttner and Büttner-Ennever, 2006). Ces deux régions regroupées forment le **cervelet oculomoteur** et reçoivent des projections en provenance indirecte du FEF mais aussi du CS via les fibres moussues et les fibres grimpantes en provenance de l'olive bulbaire dans le tronc cérébral (Voogd and Barmack, 2006). La région fastigiale oculomotrice constitue la sortie principale du cervelet oculomoteur en projetant directement sur la FRPP où se situent les neurones prémoteurs mais aussi sur les couches profondes du CS, contribuant ainsi au déplacement du regard. Sans entrer plus dans les détails il a été montré à plusieurs reprises que le cervelet oculomoteur avait un rôle très important dans le **maintien de la précision des saccades réactives comme volontaires, grâce à une modulation, très plastique, de l'amplitude des saccades : c'est l'adaptation**

saccadique et c'est ce que nous allons développer au cœur du prochain chapitre de cette thèse.

4. Contrôle cortical des mouvements oculaires

Plusieurs méthodes ont permis de mettre en évidence les aires cérébrales impliquées dans le contrôle saccadique. Parmi elles nous pouvons citer les méthodes d'imagerie fonctionnelle (IRMf) ou encore celles de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Elles nous renseignent précisément sur les caractéristiques spatiale et temporelle lors d'une tâche particulière de saccades, mais n'indiquent pas clairement l'implication cruciale d'une structure par rapport à une autre dans un type de saccade donné (Pierrot-Deseilligny et al., 2003, 2004, tableau 1). Les études lésionnelles chez les patients complètent ces études fonctionnelles et permettent de déterminer l'implication cruciale de certaines parties du système nerveux.

Table 1. Effectiveness of methods currently used to study the functioning of human cerebral areas

	Involvement marker: WHAT?	Spatial resolution: WHERE?	Temporal resolution: WHEN?
Lesion studies	Good	Mild	None
Electrical stimulation studies	Mild	Mild	Mild
TMS studies	Mild	Weak	Good
Functional MRI studies	Mild	Good	Mild

TMS, Transcranial Magnetic Stimulation. MRI, Magnetic Resonance Imaging

Tableau 1 : comparaison des différentes méthodes utilisées pour étudier le fonctionnement des aires cérébrales. Table tirée de Pierrot-Deseilligny et al. (2004)

Avant de définir les différentes régions corticales impliquées dans le contrôle saccadique, il semble important de préciser que ce système fonctionne sous forme de réseau, comme le résumera la figure 11. Les régions corticales sont connectées entre elles, mais également avec des régions sous-corticales que nous venons d'aborder. Seules les saccades expresses peuvent être considérées comme étant à part puisqu'elles ne requièrent pas de contrôle cortical : hormis certaines afférences en provenance de V1, l'information est directement transmise de la rétine au CS (Fischer et al., 1993), ce qui explique la latence très courte de ces saccades. Les autres saccades réactives comme volontaires, nécessitant un contrôle plus prononcé, vont suivre un chemin plus dorsal en passant tout d'abord par le cortex pariétal postérieur.

4.1 Cortex pariétal

Le cortex pariétal postérieur, (PPC) est impliqué dans la **transformation de l'information visuelle en information motrice** (Colby and Goldberg, 1999) des saccades réactives et volontaires. La **production des saccades réactives** serait sous tendue par une petite région du PPC connue sous le nom de **Parietal Eye Field** (PEF ; non représenté sur la figure) située dans la partie postérieure du sillon intrapariétal. Les lésions de cette région provoquent un allongement des latences de saccades réactives (Pierrot-Deseilligny, 1991a), mais aussi des saccades retardées (overlap) (Pierrot-Deseilligny et al., 1995) pourtant faisant partie de la catégorie des saccades volontaires. Plus généralement, le PPC serait impliqué dans le contrôle de la précision des saccades visuellement guidées (Gaymard et al., 1998) mais contrôlerait également la latence et la précision des saccades mémorisées (Pierrot-Deseilligny et al., 1991b ; Gaymard et al., 1998) attestant de l'implication de cette structure dans les **processus visuo-spatiaux** (Duhamel et al., 1992b).

4.2 Cortex frontal

Le contrôle des saccades volontaires en revanche implique plus spécifiquement le lobe frontal. Trois régions ont été mises en évidence, dont 2 aires qui sont impliquées dans l'oculomotricité à proprement parler.

Parmi elles, le **Frontal Eye Field** (FEF) est impliqué dans la production des saccades volontaires dirigées vers un but qu'elles soient visuellement guidées comme les saccades d'exploration (Heide et al., 1995; Gaymard et al., 1998) ou non visuellement guidées comme les saccades mémorisées (Pierrot-Deseilligny et al., 1991b; Rivaud et al., 1994; Gaymard et al., 1998) ou les anti-saccades (Guitton et al., 1985; Rivaud et al., 1994; Gaymard et al., 1999).

Le **Supplementary Eye Field** (SEF) serait quant à lui impliqué dans la programmation de séquences de saccades (Gaymard et al., 1993) et plus particulièrement le SEF gauche.

Enfin, le **Cortex préfrontal Dorsolatéral (DLPFC)** est connu pour son implication dans un grand nombre de fonctions cognitives. Il ne représente pas une aire oculomotrice *per se*, mais a un rôle de **modulation des fonctions**

oculomotrices plutôt qu'un rôle dans l'initiation des saccades (voir pour revue Miller and Cohen, 2001; Tanji and Hoshi, 2008). Il a surtout été étudié avec des paradigmes de saccades mémorisées mais aussi d'anti-saccades (Pierrot-Deseilligny et al., 1993) et a montré son implication dans le contrôle des latences et de la précision des saccades mémorisées (Pierrot-Deseilligny et al., 1991b) ainsi que dans l'exécution correcte des AS (donc dans l'inhibition des pro-saccades dans une tâche d'anti-saccades) (Pierrot-deseilligny et al., 1991a).

Alors que les saccades réactives semblent être gérées par les parties postérieures du cerveau, les saccades volontaires semblent avoir besoin d'un contrôle plus exécutif basé à un niveau plus antérieur. Même si toutes les connexions entre les régions corticales et sous corticales ne sont pas représentées sur la Figure 11, la production de saccade repose sur un vaste réseau de structures cérébrales. Parmi elles, seules celles du cortex frontal sont connectées aux ganglions de la base qui servent à moduler l'activité saccadique en exerçant une inhibition tonique sur les neurones du SC (Hikosaka et al., 2000) qui lui-même se charge d'intégrer les informations sensorielle et motrice avant de les projeter vers le générateur saccadique. Il existe également des connexions directes entre les aires frontales oculomotrices et les générateurs saccadiques du tronc cérébral (non représentées sur la Figure 11).

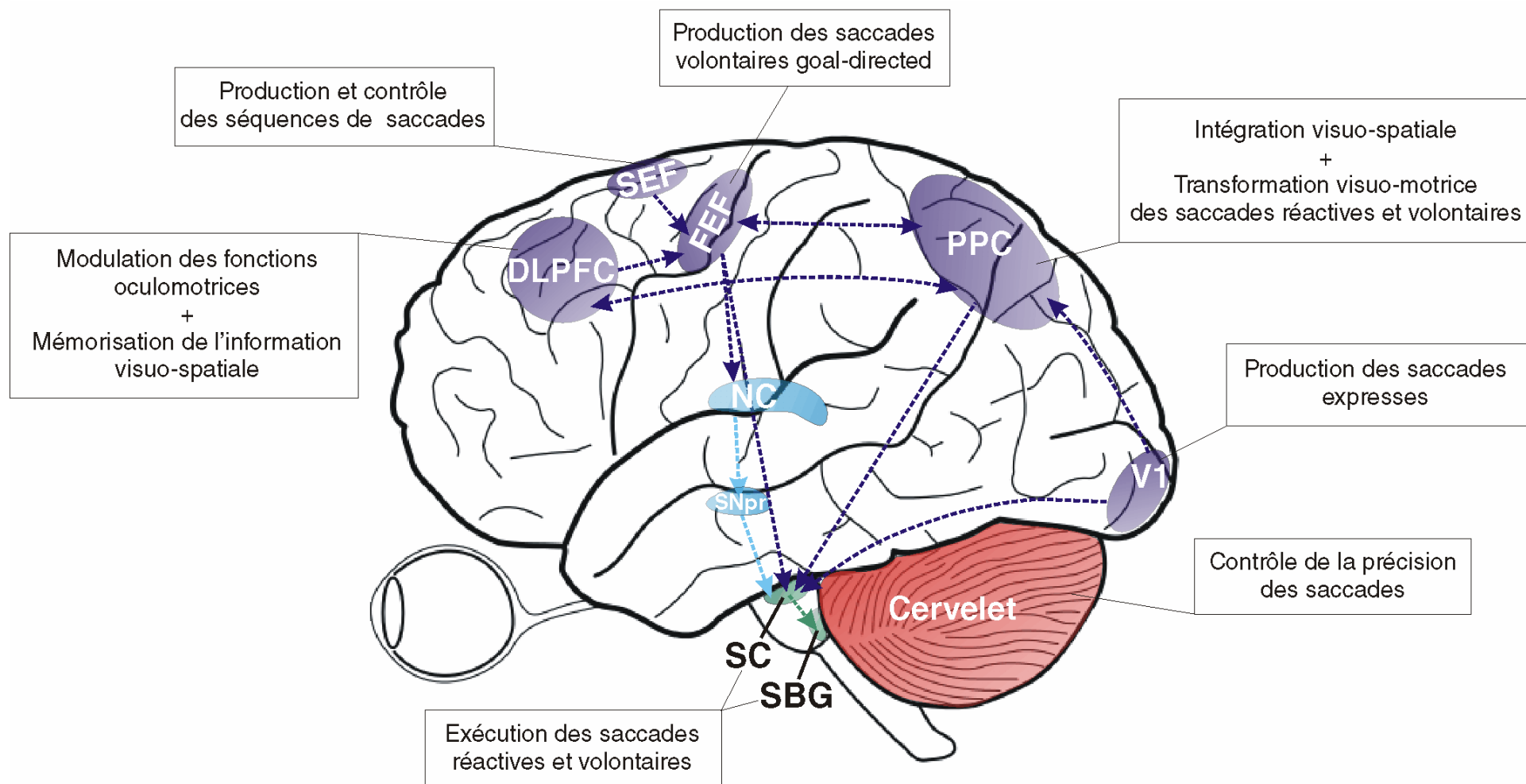


Figure 11 : Schématisation des principales régions impliquées dans le contrôle cortical et sous-cortical des saccades. Zones corticales en violet : V1 (cortex visuel primaire) ; PPC (Posterior Parietal Cortex) ; FEF (Frontal Eye Field) ; SEF (Supplementary Eye Field) ; DLPFC (Dorsolateral Prefrontal Cortex). Zones sous-corticales en bleu et vert : NC (Noyau Caudé) SNpr (Substance Noire pars reticulata) SC (Superior Colliculus) SBG (Saccadic Burst Generator).

Chapitre 3

Mécanismes d'adaptation saccadique

I. Historique de l'adaptation saccadique

Le chapitre précédent visait à décrire les étapes qui se déroulent en amont de l'exécution d'une saccade et qui s'étalent sur une période de quelques centaines de millisecondes. Lorsque la saccade est commencée, l'exécution se fait encore plus rapidement : pour une cible située à 10° de la fovéa, il ne faut que 40 millisecondes à l'œil pour l'atteindre (Becker, 1989). Ces brefs mouvements des yeux sont les mouvements les plus rapides qui puissent être exécutés par un être humain. En conséquence, il n'est **pas possible d'avoir un contrôle sur la direction ou l'amplitude** de la saccade une fois son exécution commencée (sauf rares exceptions lors de saccades de grandes amplitudes, Gaveau et al., 2003). Ce manque de contrôle en ligne peut parfois se répercuter sur la précision finale de ces mouvements. Par exemple, comme nous le décrivions précédemment : pour une cible située à 10° de la fovéa, le sujet effectue en moyenne une saccade de 9° et corrige l'erreur entre sa position de l'œil et la position de la cible à atteindre par une saccade secondaire. Il se peut que cette erreur soit répétée à maintes reprises et dans ce cas, notre cerveau permet d'ajuster progressivement la taille de la saccade primaire afin que l'œil atteigne la cible directement, sans avoir besoin d'effectuer une saccade secondaire.

1. Condition pathologique

En revanche, dans le cas de **conditions pathologiques**, l'erreur à corriger peut être beaucoup plus importante. Fort heureusement, **les mécanismes d'adaptation saccadique** se révèlent être très efficaces puisqu'ils sont aussi capables de corriger une telle imprécision au bout de quelques jours (Kommerell et al., 1976; Abel et al., 1978; Optican and Robinson, 1980). L'exemple le plus souvent cité pour expliquer ces mécanismes d'adaptation saccadique en condition

pathologique est tiré de l'étude réalisée par Optican et Robinson (1980) chez le singe. Après une ténotomie monoculaire, les auteurs testent l'amplitude des saccades effectuées par **l'œil parétique** et **l'œil normal**, qui sont respectivement largement hypométriques et normométriques (Figure 12A). Les auteurs placent ensuite un patch sur l'œil normal afin d'entraîner l'œil parétique à effectuer des saccades vers la cible (Figure 12B). Initialement très hypométriques et faites « en escalier », les saccades de cet œil parétique sont redevenues normales au bout de 5 jours mais que les saccades effectuées par l'œil normal présentent une très large hypermétrie (Figure 12C). Cette expérience démontre **bien l'existence de mécanismes de plasticité cérébrale permettant de maintenir la précision des saccades, et montre aussi que cette adaptation saccadique se fait conjointement pour les deux yeux**. Ces mécanismes là sont aussi présents chez l'homme (Kommerel et al., 1976 ; Abel et al., 1978).

2. Condition de laboratoire

L'adaptation saccadique peut facilement être reproduite sur un ordinateur de laboratoire grâce au **paradigme double-step** développé par McLaughlin en 1967. Le principe étant de simuler une erreur en faisant sauter une cible pendant que le sujet effectue une saccade (**ISS : saut intra-saccadique**) : la consigne donnée est de suivre une cible préalablement présentée au centre de l'écran (Figure 13A), qui saute ensuite une première fois en périphérie (Figure 13B). A ce moment, le sujet effectue une saccade vers cette cible, qui saute pour la seconde fois pendant la saccade mais dans son sens inverse (Figure 13C). Grâce au phénomène de **suppression saccadique**, le sujet ne perçoit pas consciemment le saut de cible (Bridgeman et al., 1975).

Une fois la saccade terminée, le cerveau détecte une erreur entre la position finale de l'œil et la nouvelle position de la cible, que le sujet va corriger inconsciemment avec une saccade de correction (Figure 13D). C'est en répétant cette erreur que le cerveau va pouvoir adapter l'amplitude des saccades en les diminuant progressivement jusqu'à ce que celles-ci atteignent la cible directement. Cette façon de procéder fait référence à **l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude ou inward adaptation**. Il est aussi possible d'adapter des **saccades en augmentation d'amplitude ou outward adaptation**, mais il existe quelques

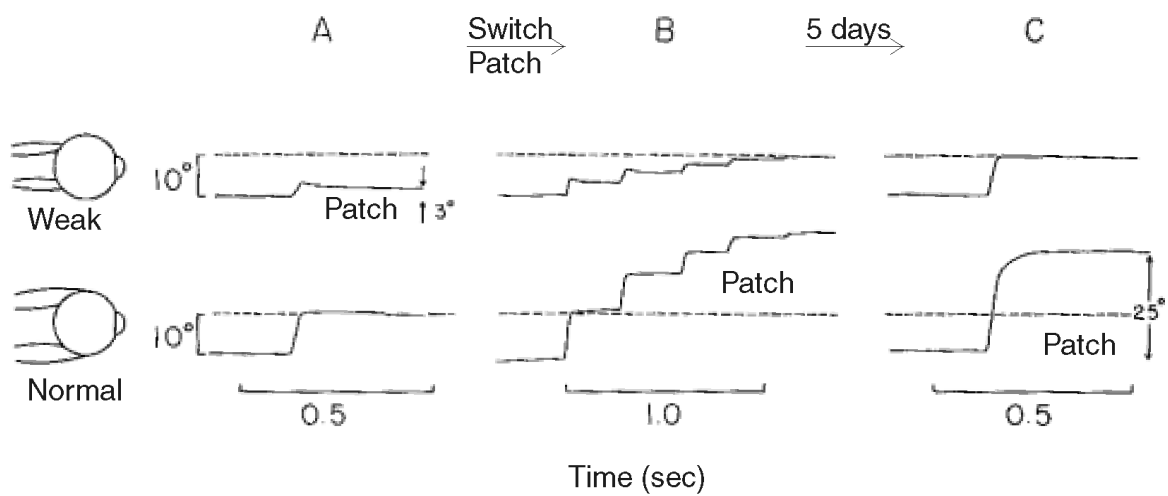


Figure 12 : Adaptation saccadique en condition pathologique. Figure tirée de Optican et Robinson (1980).

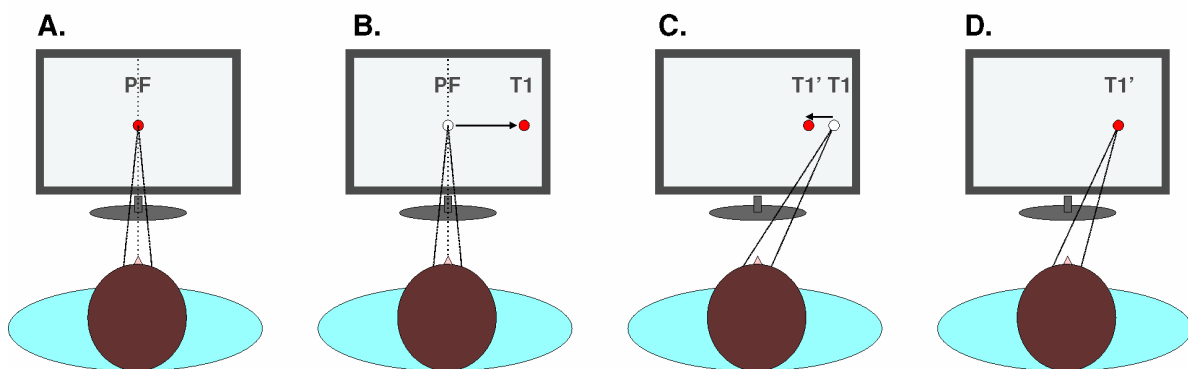


Figure 13 : Adaptation saccadique en condition de laboratoire

différences entre les deux types d'adaptation qui seront discutées un peu plus loin dans ce chapitre. Enfin, il est possible a priori d'appliquer le paradigme d'adaptation à tout type de saccades.

Alors que l'adaptation en condition pathologique prend plus de temps (5 jours en moyenne), l'adaptation saccadique en condition de laboratoire se développe très rapidement, ne nécessitant que quelques 50 à 200 essais pour engendrer des modifications significatives du gain saccadique. C'est pour cette raison que cette dernière est aussi nommée « **short-term adaptation** », par comparaison à l'adaptation en condition pathologique « **long-term adaptation** ». En raison de cette différence temporelle, il paraît légitime de se demander si les deux types d'adaptation reposent sur les mêmes mécanismes.

C'est l'étude de Scudder et al. (1998) qui a permis de répondre par la positive. Ils ont comparé les deux types d'adaptation chez des singes en leur apprenant, en premier lieu, à effectuer des saccades vers des cibles qui sautaient selon le paradigme de McLaughlin (1967). Dans un second temps, les singes subissaient une ténotomie pour être soumis au protocole décrit par Optican et Robinson (1980), donc cette fois-ci sans saut de cible. Les résultats ont montré que pour un même nombre d'essais dans les deux conditions, **l'évolution du gain ou décours temporel** se faisait de façon similaire. Cependant, d'autres auteurs ont montré que l'adaptation en condition pathologique est plus robuste puisqu'elle déclinerait moins vite que l'adaptation en condition de laboratoire (Kojima et al., 2004; Robinson et al., 2006; Ethier et al., 2008a). Cette similitude de constantes de temps d'évolution du gain est expliquée par les auteurs comme une **similitude des mécanismes** mis en place.

Par contre, il semblerait qu'il y ait des différences suivant les espèces (humains ou primates non-humains) soumises aux différentes études. Par exemple, même si le taux d'adaptation apparaît être le même suivant les espèces, le singe doit être soumis entre 800-1000 essais (Straube et al., 1997; Shafer et al., 2000) pour avoir un taux d'adaptation comparable à celui de l'homme, qui montre des modifications à partir de 6 essais déjà en condition de diminution d'amplitude (McLaughlin, 1967), même si plus généralement une centaine d'essais suffit (Deubel et al., 1986). L'autre différence résiderait dans le type de saccades utilisé. Alors que les humains montrent une différence entre l'adaptation de saccades réactives et des

saccades volontaires (plus de précisions dans la partie « transfert entre catégories de saccades ») cette différence n'est pas retrouvée chez le singe (Fuchs et al., 1996). Cependant, la différence entre les deux espèces semblerait être plus d'ordre quantitatif que qualitatif et les mécanismes restent quand même comparables. Dans notre travail, nous nous sommes essentiellement intéressés à **l'adaptation saccadique chez le sujet humain contrôle et pathologique en étudiant ses répercussions sur le déficit sensoriel de l'hémianopsie latérale homonyme (chapitre 4).**

Nous allons maintenant aborder les principes généraux de l'adaptation : quelles sont les conditions pour induire une adaptation ? Comment l'adaptation se mesure-t-elle ? Et comment être sûr qu'il s'agisse bien de plasticité cérébrale plutôt que d'une stratégie mise en place par le sujet ? Enfin par la suite nous verrons qu'il existe des différences entre les types d'adaptation (inward versus outward) et de saccades (réactives versus volontaires)

II. Principes généraux de l'adaptation

1. Le signal d'erreur

Pour que l'adaptation ait lieu, il faut qu'il y ait répétition d'une erreur, appelé **signal d'erreur**. Cette erreur est systématiquement **définie par rapport à une position de l'œil et la position d'une cible à atteindre**. Deux principales hypothèses ont été proposées pour définir la **nature sensorielle ou motrice du signal d'erreur**.

1.1 Hypothèse motrice

Dans le cas de l'hypothèse motrice, deux propositions ont été formulées : la première se baserait sur les **informations proprioceptives des muscles extraoculaires** qui renseigneraient sur le degré de rotation des yeux effectué lors d'une saccade. Le cerveau serait capable de comparer la rotation effectuée avec la rotation désirée afin d'induire un signal d'erreur proprioceptif (Seeberger et al., 2002) Cependant, Lewis et al. (2001) ont montré que la proprioception n'a pas de rôle de

signal d'erreur dans l'adaptation, puisque l'induction de celle-ci était encore possible chez 2 singes déafférentés. L'autre signal d'erreur moteur possible pourrait être lié à la production **de saccades de correction** : la direction et l'amplitude de la saccade de correction renseignent le système sur une erreur entre la position finale de l'œil après la saccade primaire et la cible après saut. Cependant, plusieurs études ont démontré que la saccade de correction n'est pas forcément nécessaire pour induire une adaptation, tant chez le singe (Wallman and Fuchs, 1998; Noto and Robinson, 2001) que chez l'homme (Bahcall and Kowler, 2000).

1.2 Hypothèse Sensorielle

L'hypothèse selon laquelle le signal d'erreur serait de nature sensorielle – erreur visuelle – est donc privilégiée pour expliquer l'induction de l'adaptation saccadique. Une première sous-hypothèse prédit **que l'erreur soit rétinienne** et mesurerait après la saccade primaire (et avant la saccade de correction) la distance de l'image de la cible sur la rétine par rapport à la fovéa. Cela suffirait pour renseigner le système d'une incohérence entre les deux positions.

Depuis peu une deuxième sous-hypothèse sensorielle a été proposée, **l'hypothèse de comparaison**. Celle-ci suggère que le signal d'erreur serait la **différence entre l'erreur rétinienne réelle de l'image post-saccadique après la saccade primaire et la prédiction de cette erreur avant l'exécution de la saccade primaire** (Wong and Shelhamer, 2011). En se basant sur l'hypométrie naturelle observée chez les sujets normaux (Becker, 1989), Wong et Shelhamer ont monté un protocole dans lequel ils font sauter la cible en arrière, mais très légèrement de façon à ce que la saccade primaire reste hypométrique par rapport à la cible à atteindre après saut. La correction devrait donc se faire dans le sens avant et induire à terme une augmentation d'amplitude des saccades. Mais les auteurs obtiennent un tout autre résultat : l'amplitude des saccades est en fait diminuée de façon progressive, ce qui indique donc que ni l'erreur rétinienne, ni l'erreur motrice ne sont utilisées pour induire ces changements. Cependant, afin de pouvoir comparer les deux erreurs, la cible post-saccadique doit être présentée suffisamment longtemps (Bahcall and Kowler, 2000)

1.3 Signal d'erreur post-saccadique

En règle générale, il faut que le signal d'erreur post-saccadique soit présenté très rapidement après la fin de la saccade primaire, et pendant un certain temps de façon à optimiser les mécanismes d'adaptation. Une apparition au-delà de 150 msec après la fin de la saccade, permet encore une adaptation mais son taux diminue pour disparaître au-delà de 500 msec (Bahcall and Kowler, 2000; Fujita et al., 2002). Shafer et al. (2000) ont étudié la relation entre la durée minimale de présentation de l'erreur visuelle post-saccadique et le taux d'adaptation en condition de diminution d'amplitude chez le singe. Ils ont montré que la cible après saut doit être maintenue un minimum de 80 msec à la fin de la saccade primaire pour que les mécanismes d'adaptation entrent en jeu. Chez l'homme, Panouillères et al. (2011) ont aussi manipulé le signal d'erreur visuel post-saccadique afin de mettre en exergue les caractéristiques de celui-ci dans la mise en place de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude de saccades réactives et volontaires. De façon assez surprenante, ils démontrent qu'il faut un temps de présentation plus long de l'erreur visuelle post-saccadique pour les saccades volontaires pour que celles-ci atteignent le même taux d'adaptation que les saccades réactives et que l'encodage de l'erreur se fait différemment selon le type de saccade.

1.4 Signal d'erreur intra-saccadique

Jusqu'à présent, nous avons abordé le signal d'erreur basé sur une information post-saccadique. Mais très récemment, une étude a montré qu'un signal d'erreur intra-saccadique peut aussi induire une adaptation. En effet, (Panouillères et al., 2013) ont démontré que si la cible est déplacée au début de la saccade et disparaît avant la fin de la saccade, c'est-à-dire produisant un signal d'erreur pendant la phase de suppression saccadique, le gain saccadique est progressivement modifié, et que cela est possible pour une adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude. Non seulement, cela révèle qu'un **signal d'erreur post-saccadique n'est pas obligatoire pour induire une adaptation**, mais également que la durée minimale de présentation, relativement courte, permet de nets changements plastiques. Cette étude confirme aussi que le signal d'erreur est de nature sensorielle, puisqu'aucune saccade de correction (ou très peu) n'est observée pendant la phase d'exposition.

2. Décours temporel

L'évolution temporelle du gain de la saccade lors de la phase d'exposition plaide en faveur de la présence de mécanisme de plasticité. En effet, le **décours temporel de l'adaptation est progressif** quel que soit le type d'adaptation choisi. Ceci atteste de la capacité du cerveau à ajuster progressivement la taille des saccades en fonction de l'erreur qu'il détecte, de façon répétitive. A l'inverse, une stratégie mise en place par le sujet, conscient du saut de cible par exemple, serait de moduler consciemment la taille de sa saccade afin que celle-ci atteigne la cible directement et ce, dès le début de l'exposition, provoquant un **changement brutal du gain**.

Classiquement, l'adaptation se développe de façon **exponentielle** (Deubel, 1995 ; Fujita et al., 2002). Elle se fait rapidement au début puis ralentit au fur et à mesure des essais pour finalement stopper comme si elle arrivait à une performance plateau. Par exemple, dans le cas d'une diminution d'amplitude, Deubel et al. (1986) montre qu'elle est incomplète à 200 essais mais le devient au-delà de 350 essais. Cette asymptote peut « être repoussée » en fonction du type de saut choisi pour l'expérience, celui-ci pouvant se faire de deux manières : dans le cas du paradigme de McLaughlin, la cible saute **en fonction d'un pourcentage relatif à la position initiale de la cible, maintenu tout au long de l'exposition : l'erreur visuelle est progressivement diminuée au fur et à mesure des essais**.

Ce type de saut est le plus souvent utilisé dans les études d'adaptation saccadique, mais il est possible d'amplifier l'adaptation en augmentant le pourcentage du saut en cours d'exposition (Alahyane et al., 2007). A l'inverse, le saut de cible peut aussi se faire **en fonction d'un pourcentage relatif à la taille de la saccade effectuée : l'erreur visuelle reste la même et n'est pas corrigée au fur et à mesure des essais ce qui engendre une adaptation plus importante**. Enfin, cette mise en place de l'adaptation se fait différemment selon que l'on décide d'adapter les saccades en diminution ou en augmentation d'amplitude. L'adaptation en augmentation d'amplitude, se faisant plus lentement que l'adaptation en diminution d'amplitude, demande plus d'essais. Nous aborderons certaines de ces différences dans la partie III. Enfin, l'adaptation paraît être plus rapide lorsqu'une seule cible est utilisée plutôt que plusieurs (Miller et al., 1981; Scudder et al., 1998)

même si l'étude de Rolfs et al. (2010) démontre qu'une adaptation « globale » (faite dans plusieurs directions et amplitudes différentes) se fait plus rapidement qu'une adaptation normale.

3. Retention

Un autre moyen d'attester des mécanismes de plasticité est d'étudier le **maintien de l'adaptation par la mesure de ses « after-effects » (effets consécutifs)** après la phase d'exposition. La mesure **de cette rétention** se fait sur les mêmes cibles utilisées pendant l'adaptation, avec la même direction et la même amplitude, mais sans saut intra-saccadique de la cible, cette dernière s'éteignant au début de la saccade. Cette manipulation permet d'éviter la dé-adaptation ou recovery of adaptation, qui réinitialiserait le gain à son niveau avant adaptation.

La plupart du temps, la rétention se mesure **immédiatement après** la phase d'exposition. Peu d'études se sont intéressées à la rétention de l'adaptation dans les heures voire les jours suivant l'exposition. Chez le singe, Straube et al. (1997) montrent qu'il peut rester adapté jusqu'à 20h (voire jusqu'à 24h selon l'étude de Noto et al., 1999) après avoir été placé dans le noir total. Chez l'homme, il semblerait que la rétention pour les saccades réactives serait plus longue que les saccades volontaires pour des raisons inhérentes au type de saccades : puisque nous sommes moins soumis aux saccades réactives dans la vie de tous les jours, il y a plus de chances que les effets d'adaptation restent visibles à long terme (Deubel, 1995).

C'est également la conclusion fournie par Alahyane et Pélisson (2005) qui ont testé cette fois-ci la rétention des saccades réactives après adaptation en diminution d'amplitude immédiatement après, et à 1, 5, 11, et 19 jours. C'est la **première véritable étude de rétention**, qui démontre des effets consécutifs jusqu'à 5 jours, et pour certains sujets 19 jours, après une seule exposition. Une autre étude a été faite au sein de notre laboratoire pour tester **la rétention cette fois-ci des scanning saccades en augmentation d'amplitude** (Habchi et al., en préparation), et les conclusions iraient dans le sens des premières affirmations selon lesquelles la rétention des saccades volontaires est plus fragile puisque seul un groupe adapté montre une rétention jusqu'à un jour seulement.

Hormis les études d'adaptation en condition pathologique, très peu d'études se sont intéressées **aux effets consécutifs de l'adaptation après exposition répétée**. Robinson et al. (2006) observent chez le singe une rétention pouvant aller jusqu'à 7-10 jours après 19 jours consécutifs d'adaptation. Chez l'homme, Wang et al. (2012) observent une rétention jusqu'à 2 mois, après adaptation étalée sur plusieurs jours. Dans cette étude, l'adaptation s'est faite dans le noir complet et ces conditions seraient importantes puisque cela favoriserait même l'adaptation.

Ce sont les résultats obtenus en phase d'exposition et en rétention qui permettent d'attester de la plasticité cérébrale plutôt que l'utilisation de stratégie par le sujet qui aurait pu voir le saut. Si l'évolution du gain pendant la phase d'exposition est progressive et s'il y a présence d'effets consécutifs cela va dans le sens de mécanismes adaptatifs.

III. Type d'adaptation : augmentation versus diminution d'amplitude

Nous introduisons un peu plus haut l'existence de différences entre les types d'adaptation (diminution versus augmentation d'amplitude), mais aussi entre les catégories de saccades (réactives versus volontaires.) Nous les avons décrites brièvement dans la première partie de ce chapitre et nous allons maintenant essayer d'étayer ces arguments dans cette partie afin de résumer les différences mais aussi les points communs existants entre les deux. Nous nous baserons principalement sur les études comportementales.

Avant cela, définissons de manière générale les principales différences entre les deux types d'adaptation. Au niveau du décours temporel tout d'abord, il n'est maintenant plus à démontrer que **l'adaptation en diminution d'amplitude se fait bien plus rapidement que l'adaptation en augmentation d'amplitude** comme le montre la Figure 14 (exemple chez le singe) (Deubel et al., 1986; Straube et al., 1997; Noto et al., 1999; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Panouillères et al., 2009; Pélisson et al., 2010). Cette dernière qui se met en place plus lentement demande donc plus d'essais. Cette différence, en plus d'avoir été démontrée au niveau comportemental l'est également au niveau neuronal en observant des

décharges différentes dans les cellules de Purkinje dans le cervelet du singe (Catz et al., 2008) à la suite de deux adaptations. **Mais comment s'explique-t-elle ?**

Très souvent, il est proposé que l'adaptation en diminution d'amplitude est plus facile à induire que celle en augmentation d'amplitude à cause de la particularité de notre **système oculomoteur à être initialement hypométrique** (Becker, 1989). Le maintien de ce stade serait privilégié, puisque dans le cas où une saccade secondaire serait nécessaire, la correction se ferait plus rapidement lorsque cette saccade est faite dans le même sens que la saccade primaire.

D'autres suggèrent que les mécanismes impliqués diffèrent entre les deux types d'adaptation : l'adaptation en diminution d'amplitude bénéficierait d'un contrôle en ligne appelé « **feedback interne** » par Ethier et al. (2008b) tandis que l'adaptation en augmentation d'amplitude serait en fait un « **remapping** » de la position de la cible (Semmlow et al., 1989; Ethier et al., 2008b). En d'autres termes cela signifie que l'adaptation en diminution d'amplitude agirait « online » sur les paramètres de vitesse de la saccade, c'est-à-dire **pendant son exécution**, tandis que l'adaptation en augmentation d'amplitude agirait avant en changeant le signal de la cible, c'est-à-dire au moment de **l'initiation de la saccade**. Enfin, Golla et al. (2008) proposent que l'adaptation en augmentation d'amplitude reflète les **vrais mécanismes adaptatifs** qui compenseraient la fatigue, tandis que l'adaptation en diminution d'amplitude serait le résultat d'une **fatigue non compensée**.

Egalement, ces deux types d'adaptation **interviennent à des étapes différentes de la transformation sensorimotrice**. D'une part, c'est la programmation motrice de la saccade qui est changée sans modifier la localisation que nous percevons [visuellement] de la cible. Nous parlons alors **d'adaptation motrice, associée en général à l'adaptation en diminution d'amplitude**, où nous localisons son site vers la sortie motrice (SC ou cervelet). D'autre part, l'adaptation peut se trouver plus en amont et change la façon dont nous localisons visuellement la cible à atteindre. De ce fait la saccade à effectuer se baserait sur cette information sensorielle pour être effectuée. Dans ce cas nous parlons **d'adaptation sensorielle, associée à l'adaptation en augmentation d'amplitude**.

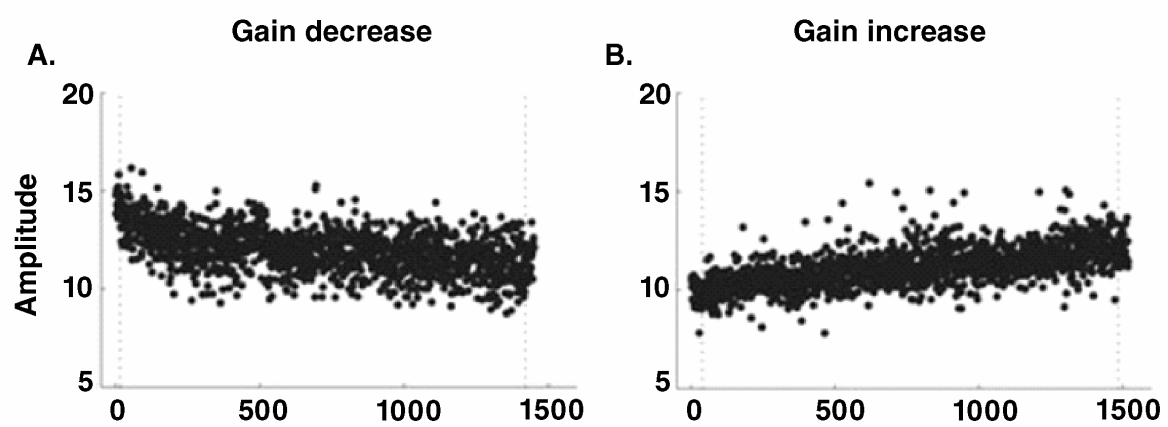


Figure 14 : Décours temporel de l'adaptation en diminution (A) et en augmentation d'amplitudes (B) chez le singe. Figure tirée de Tian et al. (2009)

Pour illustrer le premier cas, citons Wallman et Fuchs (1998) : les auteurs adaptent en diminution d'amplitude des saccades des singes en les entraînant à exécuter des saccades d'amplitude et de direction données. Ils testent ensuite des saccades de mêmes amplitude et direction (en d'autres termes, de même **vecteur**) mais sur un territoire visuel vierge, c'est-à-dire à **des positions visuelles non testées pendant l'adaptation**. Pour ce faire, les singes doivent effectuer une première saccade verticale puis une seconde saccade horizontale de même vecteur que celles qui ont été adaptées. Leur prédiction était la suivante : si un transfert de l'adaptation est retrouvé sur les territoires visuels vierges, il s'agit d'une adaptation motrice, non affectée par la localisation visuelle de la cible perçue pendant l'adaptation. Leurs résultats confirment cette hypothèse puisqu'ils retrouvent un transfert de 92% à ces positions tests.

Qu'est ce que transfert et à quoi sert-il ? Le transfert d'une adaptation peut être défini comme une **répercussion de l'adaptation** sur une catégorie de saccade ou une autre modalité testée. Il est très souvent rapporté en **pourcentage** : 100% désignant un transfert total, 0% désignant une absence de transfert. Dans le cas que nous venons de présenter, le fort pourcentage de transfert retrouvé indique bien que l'adaptation se fait plutôt à un niveau moteur. Dans le cas de l'adaptation sensorielle, le niveau de l'adaptation peut s'observer surtout dans les études de localisation de cibles que nous allons présenter ci-dessous.

1. Etudes de transfert dans l'adaptation saccadique

1.1 Transfert à la localisation visuelle

Plus précisément, pour étudier l'influence de l'adaptation sur la perception, les études se basent sur la **mis-localisation de probes** (ou cibles) qui désigne le fait de localiser de façon biaisée un probe en phase de post-exposition d'adaptation. Il y a deux manières de mesurer la mis-localisation de probes : en condition de **fixation** ou en condition dite « **couplée à une saccade** ». Il est prédit que les probes se situant du même côté que celui ayant été adapté seraient mis-localisés dans le même sens

que l'adaptation. En condition de fixation par exemple, après adaptation en augmentation ou diminution d'amplitude, les probes seraient perçus comme s'éloignant ou se rapprochant, respectivement, de la position de l'œil en fixation. Enfin, les probes peuvent être **flashés** (temps de présentation très bref) ou **stationnaires** (temps de présentation se rapprochant de la seconde).

Après adaptation de **saccades réactives en diminution d'amplitude**, les études démontrent une **absence de mis-localisation** des probes en condition de **fixation** (Awater et al., 2005; Collins et al., 2007; Georg and Lappe, 2009; Schnier and Lappe, 2012), alors qu'elle peut être **retrouvée** lorsque la cible est présentée **avant l'exécution d'une saccade** (condition « couplée à une saccade ») et seulement pour les cibles **flashées** très rapidement (4 msec dans l'étude de Awater et al., 2005). L'interprétation proposée pour ces résultats indique que les cibles flashées répondraient aux mêmes caractéristiques que les saccades réactives d'où un transfert entre les deux. Cette hypothèse a, par la suite, été confirmée par Zimmermann et Lappe, (2009) qui ont testé la mis-localisation après adaptation des **saccades réactives et saccades d'exploration**. En plus de cela, ils retrouvent un transfert sur les **probes stationnaires et flashés** après adaptation des saccades d'exploration.

Dans leur étude de 2010, Zimmermann et Lappe testent la mis-localisation de probes **flashés** dans une condition de **fixation** cette fois-ci, après avoir adapté des **saccades réactives en diminution et augmentation d'amplitude** (Zimmermann and Lappe, 2010). Ils ont également fait varier le degré du signal d'erreur (1°, 2° et 3°) en fonction de l'amplitude de la saccade. Ils ont démontré que l'adaptation en augmentation d'amplitude induisait une mis-localisation des probes pour les 3 excentricités alors que pour l'adaptation en diminution d'amplitude, seul un signal d'erreur maintenu au cours de l'adaptation et suffisamment grand (3°) permettait d'induire une mis-localisation. Schnier et al. (2010) confirment que l'adaptation de saccades réactives en augmentation d'amplitude engendre une mis-localisation des probes flashés en condition de fixation et couplée à une saccade. Enfin, Schnier et Lappe (2012) précisent que les probes flashés sont davantage mis-localisés après adaptation de saccades réactives en augmentation d'amplitude lors d'une condition « couplée à une saccade », tandis qu'après adaptation en diminution d'amplitude

aucune mislocalisation n'est retrouvée pour les deux types de probes (Schnier and Lappe, 2012).

Pour résumer, la mis-localisation de probes flashés ou stationnaires en condition de fixation n'est évidente qu'après avoir adapté des saccades réactives ou volontaires en augmentation d'amplitude (hormis une exception attribuée au degré du signal d'erreur en diminution d'amplitude pour les saccades réactives : Zimmermann and Lappe, 2010). Cette différence entre les deux types d'adaptation s'explique par le fait que l'adaptation en augmentation d'amplitude se base sur des niveaux plus élevés (donc plus sensoriels) que l'adaptation en diminution d'amplitude. Elle serait ainsi plus généralisable à la perception visuelle mais aussi à d'autres modalités comme le pointage que nous ne développerons pas dans cette thèse (Bekkering et al., 1995; Cotti et al., 2007; Hernandez et al., 2008). Le transfert à la mis-localisation est modulé par le type de probes privilégiés (flashés versus stationnaires) mais aussi par le type de saut utilisé soulignant ainsi des différences retrouvées entre les catégories de saccades.

1.2 Transfert entre une même catégorie de saccades

Avant d'aborder le transfert entre les différentes catégories de saccades, il semble important de commencer par définir le **transfert entre une même catégorie de saccades**, mais vers des positions différentes. Dans ces conditions, l'adaptation d'un stimulus spécifique transfèrera de façon similaire, en post-exposition, à des régions avoisinantes, appelée « activity region ». Toutes les saccades se retrouvant dans cette région seront modifiées à des degrés différents (Miller et al., 1981; Semmlow et al., 1989). Cette description définit ce que nous appelons maintenant « **adaptation field** », terme introduit pour la première fois par Frens et van Opstal en 1994 (Frens and van Opstal, 1994). Ces auteurs ont soumis des sujets à une adaptation en diminution d'amplitude pour un **vecteur** donné (ayant une composante horizontale uniquement). Ce terme là fait référence au fait que l'adaptation saccadique est spécifique non seulement à la **direction adaptée** (Miller et al., 1981; Albano, 1996; Rolfs et al., 2010) mais également à son **amplitude** (Deubel et al., 1986 ; Noto et al., 1999). Frens et van Opstal ont ensuite testé le transfert de cette

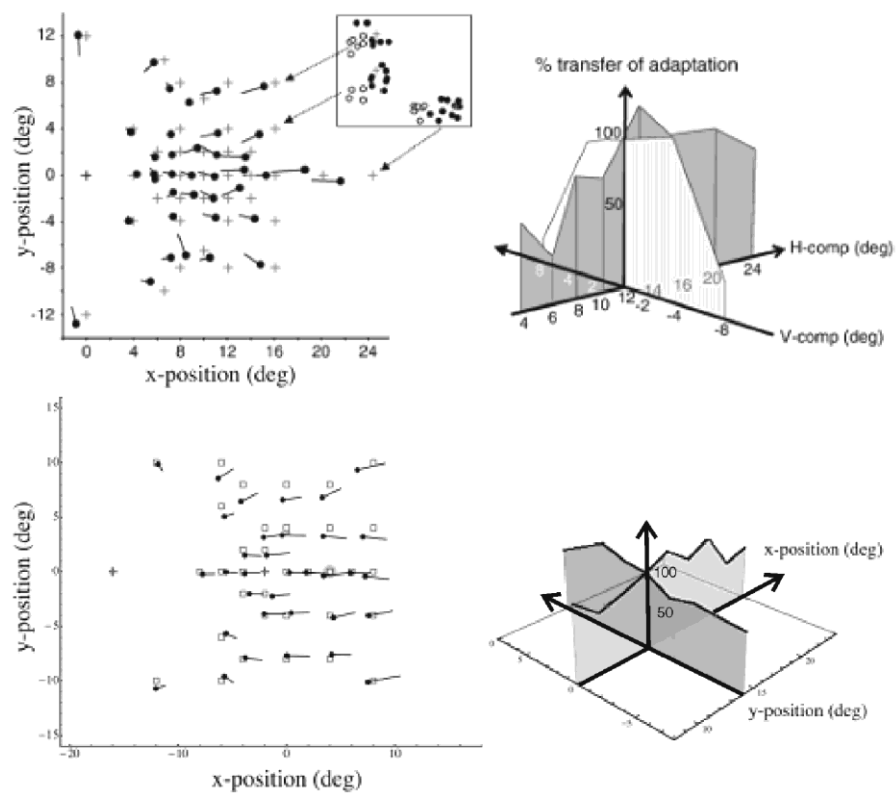


Figure 15 : Champs d'adaptation chez l'homme après diminution d'amplitude (haut ; Collins et al., 2007) et augmentation d'amplitude (bas ; Schnier et al., 2010)

adaptation à d'autres positions localisées à différents points de l'espace. La position initiale de l'œil restait inchangée, mais les saccades effectuées vers ces positions présentaient une amplitude et orientation différentes (composante verticale supplémentaire). Ils ont montré que **plus les saccades s'éloignaient du vecteur de la saccade adaptée, moins l'adaptation transférait vers ces positions**. Plus précisément, il y aurait un transfert moins important pour les saccades étant plus petites que le vecteur adapté tant chez le singe (Noto et al., 1999) que chez l'homme (Collins et al., 2007) reflétant une certaine asymétrie pour l'amplitude testée, qui n'apparaît pas pour l'orientation de la saccade (Schnier et al., 2010). Enfin, le champ d'adaptation retrouvé en augmentation d'amplitude serait similaire à celui retrouvé en diminution d'amplitude (Schnier and Lappe, 2011) chez l'homme uniquement (Figure 15), cela n'ayant encore pas été testé chez le singe. Ces propriétés du champ d'adaptation sont également applicables aux saccades réactives et volontaires (Alahyane et al., 2007).

A l'inverse si la direction testée est opposée à la direction adaptée, le transfert disparaît totalement (Albano, 1996), rendant l'adaptation unidirectionnelle. Cela suggère également que l'adaptation se fait selon un **référentiel centré sur la rétine** (ou rétinotopique). Partant de ce principe, l'adaptation devrait affecter les saccades de même vecteur quelle que soit la position initiale de l'œil. De ce fait, la position initiale de l'œil dans l'orbite ne devrait pas affecter l'adaptation, que cette position soit centrale ou excentrée (Deubel et al., 1995 ; Albano, 1996).

En revanche, récemment Havermann et al. (2011) ont essayé d'adapter des saccades en changeant la position initiale de l'œil sur plusieurs excentricités différentes. Ils observent peu de transfert aux saccades dont la position initiale de l'œil s'éloigne de la position d'adaptation (position très excentrée à plus ou moins 10°) même si ces saccades sont de même vecteur.

Pour résumer, les champs d'adaptation permettent de conclure que l'adaptation se fait selon un **vecteur spécifique** (amplitude et direction données), la rendant **unidirectionnelle** (sans transfert aux saccades dirigées dans le sens opposé).

1.3 Transfert entre différentes catégories de saccades

Revenons maintenant au niveau de l'adaptation : sensoriel ou moteur. Pour une expérience donnée, l'adaptation d'une catégorie de saccades (par exemple réactive) et le transfert de cette adaptation à une autre catégorie de saccade (volontaire) permettrait de savoir si l'adaptation des deux catégories partage des structures communes ou spécifiques. S'il y a transfert partiel ou total entre ces deux catégories de saccades, cela désigne **un partage partiel ou total d'une même structure pour ces deux catégories**, et que l'adaptation elle-même en modifie son fonctionnement. A contrario, une absence de transfert mettrait en jeu des structures séparées entre les deux catégories de saccades.

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 2, il existe un grand nombre de saccades. Cependant, les études se sont surtout intéressées à l'adaptation de saccades réactives pour observer le transfert à des saccades de même catégorie (express) ou de catégorie différentes (volontaires : scanning, memory-guided, anti-saccades). Décrivons en premier lieu le transfert entre différentes catégories après **adaptation en diminution d'amplitude**.

a. En diminution d'amplitude

Après adaptation de saccades réactives, nous retrouvons un très bon transfert aux saccades expresses (Deubel, 1999; Hopp and Fuchs, 2002), et inversement, l'adaptation de saccade expresses transfère très bien aux saccades réactives (Deubel, 1999; Hopp and Fuchs, 2002). Le taux de transfert substantiel démontre ainsi que les deux sous-catégories des saccades réactives partagent une structure commune pour leur adaptation. En revanche, les saccades réactives transfèrent peu à la catégorie de saccade volontaire. Certaines études retrouvent un transfert partiel aux saccades d'exploration (Cotti et al., 2007) tandis que d'autres démontrent une absence de transfert (Deubel, 1999; Collins and Doré-Mazars, 2006; Alahyane et al., 2007). Cette controverse est également retrouvée pour les saccades overlap avec délai et pour les saccades mémorisées (Deubel, 1999; Fujita et al., 2002; Schnier and Lappe, 2011).

L'adaptation des saccades volontaires en revanche, transfère bien aux saccades réactives, mais il existe tout de même certaines différences entre les

résultats. Par exemple, après adaptation de saccades volontaires d'exploration Erkelens et Hulleman, 1993 ne trouvent pas de transfert aux saccades réactives, tandis que d'autres études démontrent un transfert partiel (Deubel, 1999) ou total (Alahyane et al., 2007; Cotti et al., 2007). Il en est de même après adaptation de saccades mémorisées où cette fois-ci le transfert maximum retrouvé n'est que partiel (Fujita et al., 2002; Hopp and Fuchs, 2010). Enfin, il semblerait que les saccades overlap transfèrent bien aux saccades réactives (Deubel, 1999; Collins and Doré-Mazars, 2006; Deubel, 1999). Concernant le transfert aux sous-catégories des saccades volontaires les résultats semblent à nouveau divergents (voir Figure 16).

b. En augmentation d'amplitude

En ce qui concerne l'adaptation en augmentation d'amplitude, une étude très complète réalisée par Schnier et Lappe (2011) montre un bon transfert aux saccades expresses et overlap après adaptation de saccades réactives. En revanche, le transfert n'est que partiel lorsqu'il est testé sur les saccades d'exploration et mémorisées, attestant une nouvelle fois d'une différence entre les deux catégories de saccades. En revanche, très peu d'études se sont exclusivement intéressées au transfert des saccades volontaires aux saccades réactives et à d'autres sous-catégories de saccades volontaires après adaptation en augmentation d'amplitude (Fujita et al., 2002; Zimmermann and Lappe, 2009).

Même si les saccades volontaires semblent mieux transférer aux saccades réactives que l'inverse, l'existence de controverses suivant les études peut être expliquée de la façon suivante : le site impliqué dans les saccades réactives se trouve vers la sortie motrice tandis que le site des saccades volontaires est localisé plus en amont (cf. chapitre 2) départageant ainsi les mécanismes impliqués pour chacune des catégories (Alahyane et al., 2007). La voie de sortie étant commune à ces deux catégories, cela expliquerait l'asymétrie de transfert entre elles. Enfin, au sujet du type d'adaptation, des études restent à réaliser afin d'en compléter les connaissances.

ADAPTED SACCADDES												
		No-gap		Gap		Scanning		Overlap		Memorized		Anti-
TESTED SACCADDES	No-gap			Deubel 1999: 87% Hopp & Fuchs 2002: 100%		Deubel 1999: 36.7% Erkelens & Hulleman 1993: 24% Alahyane et al. 2007: 79% Cotti et al. 2007: 75%	Zimmermann & Lappe 2009: 43%	Fujita et al. 2002: 24.6% Collins & Doré-Mazars 2006: 91% Deubel 1999: Bon transfert		Deubel 1999: 17% Fujita et al. 2002: 30.7% Hopp & Fuchs 2010: 42%	Fujita et al. 2002: 14.3% (n=2)	
	Gap	Deubel 1995: Partiel Deubel 1999: 86% Hopp & Fuchs 2002: 100% Schnier & Lappe 2011: ~60%	Schnier & Lappe 2011: ~60%							Hopp & Fuchs 2010: 48%		
	Scanning	1) 10.7% 2) 22% 3) 57% 4) 19% 5) 12% 6) 36%	Schnier & Lappe 2011: ~40%							Deubel 1999: 8.8%		
	Overlap	Deubel 1999: 8.7% Fujita et al. 2002: 25.6% Schnier & Lappe 2011: ~39%	Schnier & Lappe 2011: ~85%			Deubel 1999: 76%				Deubel 1999: 7.4% Fujita et al. 2002: 16.8% Hopp & Fuchs 2010: 38%		
	Memorized	Deubel 1999: 2.4% Fujita et al. 2002: 49.9 % Schnier & Lappe 2011: ~40% Hopp & Fuchs 2010: 110%	Schnier & Lappe 2011: ~40%	Hopp & Fuchs 2010: 90%		Deubel 1999: 90.2%	Zimmermann et al. 2011: double-step bon transfert	Fujita et al. 2002: 31.6% Hopp & Fuchs 2010: 80%				
	Anti-	Panouillères et al. 2009: 100% AS+ Cotti et al. 2009: 100% AS+	Panouillères et al. 2009: AS+ et AS-			Cotti et al. 2009: 82% AS+ AS-		Collins et al. 2008: 100% AS+ / 4% AS-				

Figure 16 : Résumé de la partie « transfert entre catégorie ». Saccades réactives (rectangle pointillé foncé). Saccades volontaires (reste du tableau). Gris : inward adaptation. Blanc : outward adaptation. AS+ : anti-saccade vecteur moteur AS- : anti-saccade vecteur visuel. No-gap représente le paradigme « single-step » habituellement utilisé pour tester les saccades réactives (sans délai entre le point de fixation et l'apparition de la cible périphérique). Gap représente le paradigme utilisé pour étudier les saccades expresses. 1. Deubel, 1999 ; 2. Alahyane et al., 2007 ; 3. Cotti et al., 2007 ; 4. Schnier et Lappe, 2011 ; 5. Collins et Doré-Mazars, 2006 ; 6. Zimmermann et Lappe, 2009. Le taux de transfert est indiqué en pourcentage pour les études le communiquant. Figure modifiée de Hopp & Fuchs (2010).

Nous n'avons pas abordé le transfert aux anti-saccades ci-dessus pour une raison simple : au vue de la Figure 16, nous constatons deux choses : 1) les études de transfert sont encore loin d'être complètes et 2) les anti-saccades semblent avoir un statut particulier. Effectivement, elles représentent la seule sous-catégorie de saccades volontaires qui soit unanimement affectée après adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Il est important de repréciser que dans les anti-saccades, le vecteur visuel est dissocié du vecteur moteur. Ainsi pour une cible présentée à droite (vecteur visuel) l'exécution de la saccade s'effectuera vers la gauche (vecteur moteur). Cela implique qu'il y ait **une inversion d'un des deux vecteurs afin de pouvoir exécuter l'anti-saccade correctement.**

Trois études seulement ont étudié ce point après avoir adapté des pro-saccades. Elles sont parvenues à démontrer à quel niveau se faisait l'inversion du vecteur des anti-saccades par rapport au site d'adaptation des pro-saccades (Collins et al., 2008) et à quel niveau se situait l'adaptation (sensorielle ou motrice) des pro-saccades par rapport à l'inversion du vecteur des anti-saccades (Cotti et al., 2009; Panouillères et al., 2009). Seulement, l'une de ces études part du postulat que l'adaptation des pro-saccades se fait à un niveau moteur (Collins et al., 2008) sans prendre en compte le fait que le protocole d'overlap utilisé favorise plutôt la production de pro-saccades volontaires. **Aussi, nous pensons que seule une adaptation des anti-saccades puisse répondre réellement à la question, en testant le transfert aux pro-saccades.**

L'objectif de notre étude 3 est donc double :

- 1) Nous testerons pour la première fois la possibilité d'induire un signal d'erreur pour cette catégorie de saccades en essayant d'adapter les anti-saccades**
- 2) Nous en évaluerons ensuite le niveau d'adaptation en testant leur transfert aux pro-saccades**

IV. Substrats neuronaux de l'adaptation saccadique

Les études de transfert permettent de faire certaines suppositions sur les niveaux d'adaptation et sur l'implication de substrats anatomiques impliqués dans l'adaptation des saccades. En plus de cela, des données issues de la clinique et de l'imagerie cérébrale permettent d'affirmer certaines de ces suppositions.

1. Cervelet

L'une des structures clés dans l'adaptation saccadique, que celle-ci soit en diminution ou augmentation d'amplitude, est le **cervelet**. Plusieurs études lésionnelles chez les patients permettent d'affirmer cela, et spécifient que le vermis oculomoteur a son importance (Optican and Robinson, 1980; Straube et al., 2001; Golla et al., 2008). Une fois lésé, cela empêche toute adaptation. Une étude de lésions pharmacologique chez le singe montre également une implication du noyau fastigial (Robinson et al., 2002).

D'autres études montrent l'implication du cervelet médio-postérieur après adaptation de saccades réactives en diminution d'amplitude (Alahyane et al., 2008b; Panouillères et al., 2013a) mais n'exclut pas l'implication d'autres aires plus latérales (Alahyane et al., 2008b, Gerardin et al 2012).

2. Autres structures

Blurton et al. (2012) au moyen d'une étude d'IRMf, ont montré une activation de certaines zones du cortex cérébral après adaptation de saccades réactives. Ces régions correspondent au SEF et à la région temporo-insulaire. Des régions sous-corticales comme le thalamus auraient aussi leur importance dans l'adaptation des saccades réactives (Gaymard et al., 2001). Enfin, suite à une autre étude IRMf, Gerardin et al. (2012) confirment l'implication du cortex cérébral dans l'adaptation de saccades réactives et retrouvent même des régions additionnelles (régions temporale moyenne, temporo-pariétale et frontales). Ce sont aussi les seuls à avoir testé l'adaptation de saccades volontaires qui impliquerait un réseau plus dorsal avec, cette fois-ci, une activation des aires frontales et pariétales.

Enfin, une étude a démontré l'implication des ganglions de la base dans l'adaptation des saccades volontaires de type mémorisées en étudiant les capacités d'adaptation saccadique chez les patients parkinsoniens (MacAskill et al., 2002). Les auteurs démontrent que les patients s'adaptent très bien pour les saccades réactives, mais pas pour les saccades mémorisées que l'adaptation se fasse en diminution ou augmentation d'amplitude.

Nous avons essayé de résumer dans cette partie les points principaux qui nous intéresseront dans les articles présentés en partie expérimentale. Les études de transfert notamment ont mis en avant l'existence de différences entre les sous-catégories de saccades mais aussi de champ d'adaptation révélant que l'adaptation se base sur les informations centrées sur la rétine un codage rétinotopique. Cette notion de référentiel sera maintenant abordée dans la partie ci-dessous.

V. Cadres de Référence

Le codage d'une information spatiale, comme le fait de localiser une cible ou un objet dans l'environnement, est crucial pour programmer et guider nos mouvements dirigés vers un but. Ce codage se fait toujours en fonction d'un **cadre de référence (ou coordonnée)** dans lequel l'espace va être défini. Ces référentiels sont très souvent classés comme **égocentrique** ou **allocentrique** et représentent respectivement un codage par rapport au corps de l'observateur ou à son monde environnant. Cependant dans le cas de la vision, les informations sont codées selon un référentiel rétinotopique, c'est-à-dire qu'ils sont centrés sur la rétine (eye-centered). Dans le cadre de notre travail, nous allons re-définir les référentiels existants en leur attribuant une composante **rétinotopique et non-rétinotopique**.

1. Cadre de référence rétinotopique

Lorsque nous voulons localiser une cible brièvement flashée dans notre champ visuel, nous allons nous servir de repères afin de retrouver la localisation de cette-dite cible, en fonction du référentiel selon lequel elle aura été codée. Le premier référentiel que nous allons aborder est le **référentiel rétinotopique** (ou eye-centered) qui fait partie d'un référentiel centré sur le corps de l'observateur, ou égocentrique. Comme l'indique son nom, il permet de coder la cible en fonction de sa position sur la rétine, donc, selon des signaux rétinien. Par exemple, sur la Figure

17A, une cible est flashée 10° à droite de la fovéa, dans le noir total. Si les yeux restent en fixation, elle est ensuite codée telle quelle. En revanche, à chaque mouvement des yeux, l'image projetée sur la rétine bouge de la même manière. Cela implique que lorsque nous déplaçons notre regard à un autre point de l'espace, la même position rétinienne correspond à un tout autre point de l'espace (Figure 17B). Cela montre une préservation de l'agencement spatial de la cible sur la rétine, ce que nous avons défini comme étant une carte rétinotopique du champ visuel dans la première partie de cette thèse.

2. Cadres de référence non-rétinotopique

Les autres cadres de références sont considérés comme étant des signaux extra-rétiens ou non-rétiens, que nous appellerons « **non-rétinotopique** » pour contraster avec le référentiel préalablement défini. Ces signaux non-visuels sont également utilisés par le cerveau pour coder la position des yeux dans leurs orbites (repères centrés sur la tête), ainsi que la position de la tête par rapport à la position du tronc (repères centrés sur le tronc) ou la position de la cible visuelle par rapport à d'autres repères visuels extérieurs (allo-centrés).

2.1 Référentiels égocentriques ou centrés sur le corps

Il a déjà été démontré que les champs récepteurs de certains neurones visuels localisés dans le cortex pariétal postérieur codent l'information en coordonnées rétinotopiques, mais que leur décharge est modulée par la position des yeux dans l'orbite (Andersen and Mountcastle, 1983; Andersen et al., 1985), démontrant une certaine **influence de la position de l'œil dans le codage des informations**. En revanche c'est l'étude de Galletti et al. (1993) qui montre pour la première fois que les neurones LIP du singe déchargent de la même façon pour une même position spatiale quelle que soit la position du regard. Cela illustre l'existence de cellules qui codent réellement une position par rapport à la tête.

Les autres référentiels centrés sur le corps ont surtout été mis en exergue dans des études impliquant des mouvements du membre supérieur. Ces cadres de références centrés sur le corps (ou body-centered) d'après certaines théories, se font selon un processus sériel (Robinson, 1975 ; Flanders et al., 1992; McIntyre et al., 1997) et doivent d'abord intégrer le référentiel rétinotopique, puis la position des yeux dans les orbites (head-centered ; Figure 17C) la position de la tête par rapport au

corps (trunk-centered ; Figure 17D) et ainsi de suite comme par exemple un codage de la main par rapport au tronc dans l'exemple du pointage.

2.2 Référentiels allocentriques ou centrés sur des positions relatives visuelles

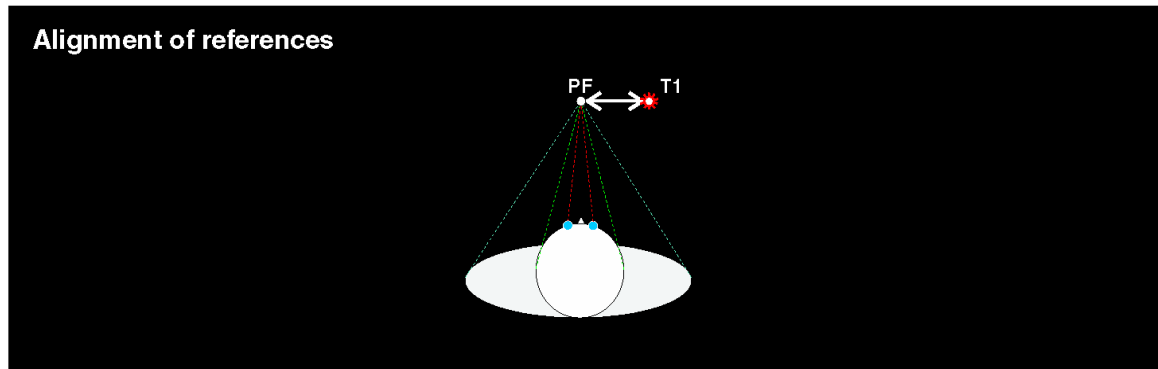
Dans ce cas présent, la localisation d'une cible se fait par rapport au monde environnant, et se centre sur les éléments présents du monde extérieurs qui servent d'indices visuels. Plus précisément, quelle que soit la partie du corps qui bouge (œil / tête / corps) la cible sera codée de façon stable par rapport aux indices présentés dans l'environnement, comme par exemple le cadre d'un écran d'ordinateur (Figure 18B).

Dans certains cas, la **présence d'indices externes favoriserait la sélection de ce cadre de référence au détriment des cadres de références égocentrique**. Ainsi Blouin et al. (1993) ont montré dans une situation de pointage qu'un patient déafférenté était aussi précis que les sujets contrôles quand il produisait des mouvements de pointage vers une cible en présence d'indice visuel, que dans le noir complet après disparition de cette cible une fois le mouvement engendré. Cette étude met en évidence une prise en compte de la présence d'indices visuels afin d'améliorer les performances.

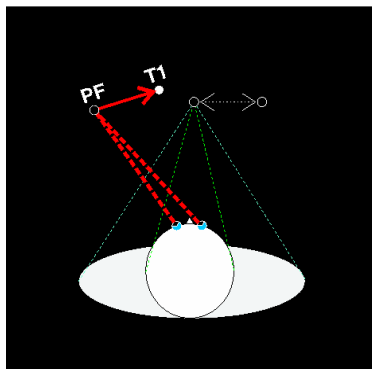
2.3 Cas particulier du référentiel spatiotopique ou centré sur le monde

Le référentiel spatiotopique est assez difficile à déterminer, à tel point qu'il est difficile de trouver une définition qui mettent d'accord tout un chacun. Selon Cavanagh et al. (2010) il s'agirait d'une représentation de l'information spatiale en fonction de coordonnées centrées sur le monde. Ils l'opposent donc à la définition de la rétinotopie. Cependant cette définition nous fait fortement penser à celle du codage allocentrique.

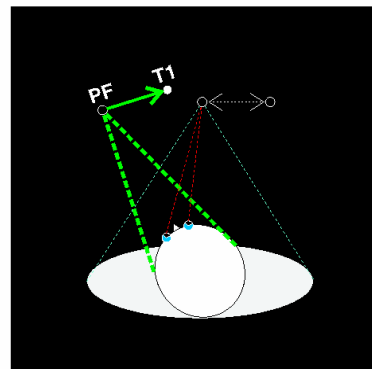
A. Initial condition



B. Retinotopic



C. Head-centered



D. Trunk-centered

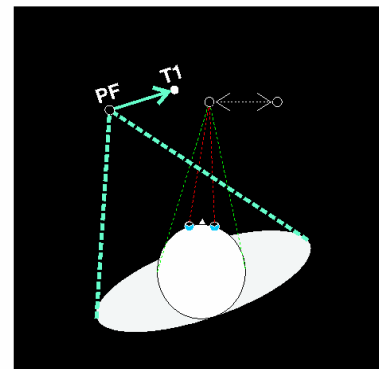
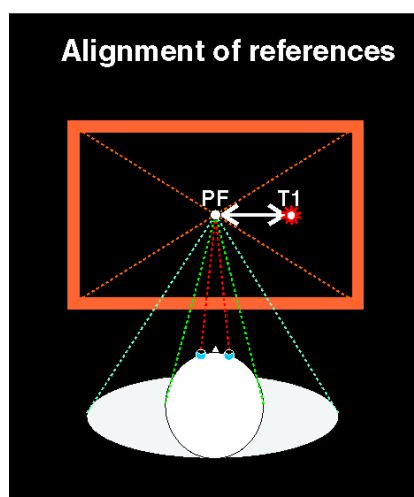


Figure 17 : Représentation des différents référentiels égocentriques avec un alignement de tous les référentiels dans le noir total (A) lorsque le sujet fixe un point PF et code une cible flashée T1 en périphérie. Mise en avant du référentiel rétinotopique ou eye-centered (B) centré sur la tête ou head-centered (C), centré sur le tronc ou trunk-centered (D)

A. Initial condition



B. Allocentric

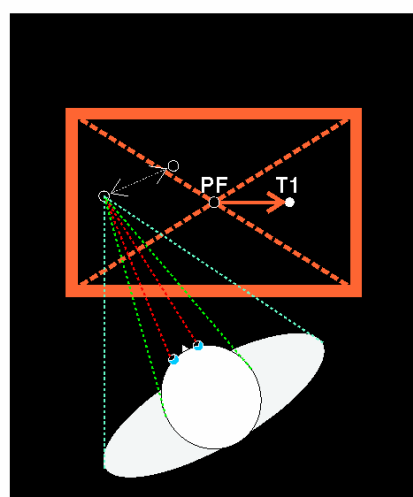


Figure 18 : Représentation de l'alignement des référentiels égocentrique et allocentrique avec introduction de repères visuels externes (cadre illuminé) lors d'une même condition qu e la figure 17 (A). Mise en avant du référentiel allocentrique malgré une dissociation avec les référentiels égocentriques (B)

Dans les mouvements des yeux, seuls Mays et Sparks (1980) ont montré que le codage se faisait selon un référentiel spatiotopique et non rétinotopique. Ils ont entraîné les singes à effectuer une saccade vers une cible flashée en périphérie pendant qu'il fixait un point de fixation (« F »). Une fois la cible éteinte, ils ont induit une stimulation électrique au niveau du colliculus supérieur, induisant ainsi une saccade verticale au dessus ou en dessous du point de fixation initial, changeant ainsi la position rétinotopique de la cible flashée. Ils ont constaté que malgré le déplacement de l'œil, les saccades étaient effectuées de façon précise vers la cible flashée à un endroit de l'espace, et ce, même en condition dépourvues de références externes (noir total). Cependant, la tête du singe étant fixe, cela n'exclut pas un possible codage centré sur la tête. C'est par ailleurs ce que proposent les auteurs (codage centré sur la tête ou spatiotopique), mais **nous pouvons nous demander si cela ne fait pas intervenir des mécanismes de remise à jour de l'information rétinotopique (remapping), ultérieurement décrite dans la littérature (cf. partie VI. Remapping).**

3. Cadres de référence dans l'adaptation saccadique

Nous l'avons vu dans la partie précédente, il est communément admis que l'adaptation saccadique se fait selon un cadre de référence rétinotopique expliquant ainsi l'unidirectionnalité de l'adaptation. En dehors de certaines études suggérant un codage centré sur la tête après adaptation de saccade réactives (Albano, 1996; Havermann et al., 2011) aucune étude ne s'est intéressée, à notre connaissance, à tester *spécifiquement* les référentiels impliqués dans l'adaptation saccadique de saccades volontaires, hormis depuis très récemment.

La première étude ayant étudié la question a été réalisée par Zimmermann et Lappe (2011). Ils ont testé cela dans le cadre d'une adaptation en augmentation d'amplitude de saccades réactives et d'exploration. Ils adaptent un vecteur donné selon une première position initiale de l'œil située en bas à gauche de l'écran et testent ensuite le transfert de cette adaptation en utilisant le même vecteur, mais avec de nouvelles positions initiales de l'œil (en haut à gauche, en haut à droite, en bas à droite). Si l'adaptation est codée en fonction d'un référentiel rétinotopique, alors elle devrait transférer quelle que soit la position initiale de l'œil. Cependant ils

ne démontrent pas de tel transfert, ni pour les saccades réactives, ni pour les saccades volontaires. C'est la première étude qui démontre **une implication de coordonnées extra-rétiniennes dans l'adaptation en augmentation d'amplitude** et que la position de l'œil est encore plus accentuée dans le cas des saccades d'exploration.

Ce codage non-rétinotopique des saccades d'exploration en condition d'augmentation d'amplitude a été repris par la suite dans une étude réalisée par le même auteur (Zimmermann et al., 2011) afin de trouver dans quel référentiel non-rétinotopique se faisait ce codage. Ils testent le transfert à une autre sous-catégorie de saccades volontaires (double-step mémorisées) dirigées vers la même position spatiale que celle adaptée, mais avec des directions opposées. Les auteurs démontrent que les saccades dirigées dans le sens opposé se trouvent affectées par l'adaptation, pourtant connue comme étant unidirectionnelle. Au moyen d'expériences contrôles excluant tout référentiel centré sur la tête, des auteurs démontrent pour la première fois que **l'adaptation n'est pas exclusivement rétinotopique et se fait selon un référentiel spatiotopique**. Ces données ont par la suite été répliquées dans une étude très récente (Zimmermann, 2013) en précisant que cela n'est possible que dans le cas d'une adaptation en augmentation d'amplitude, avec un temps de présentation de la cible suffisamment long (Zimmermann, 2013).

Cependant nous pouvons soulever une chose dans leurs études :

Ces études ont été réalisées avec un écran d'ordinateur pouvant fournir, comme l'indiquent les auteurs eux-mêmes, des références externes sur lesquelles les sujets auraient pu se baser pour coder la cible. Cela impliquerait que le codage se fasse selon un référentiel allocentrique plutôt que spatiotopique. Nous testerons cette hypothèse dans notre article 1.

Aussi dans le cadre des référentiels impliqués dans le codage des saccades, Vergilino-Perez and Beauvillain (2005) citent :

*« L'existence **des référentiels autre que rétinien** a été avancée suite aux expériences menées avec le paradigme de double déplacement de la cible dans lequel les deux cibles sont présentées brièvement durant la fixation d'un point central (Hallett et Lightstone, 1976a, 1976b ; Becker et Jürgens, 1979 ». Agir dans l'espace, p.94*

Dans ce paradigme là, deux cibles sont flashées successivement avant l'exécution de la première saccade. Ainsi la première cible est codée de façon rétinotopique avec un alignement du vecteur visuel et du vecteur moteur pour l'exécution de la première saccade. En revanche, une fois l'œil arrivé sur la première cible, il y a une « **dissonance rétinio-spatiale** » (Heide et al., 1995) puisque la position de la seconde cible initialement codée de façon rétinotopique avant l'exécution de la première saccade, ne l'est plus après la première saccade. Elle doit être soit codée dans un référentiel non rétinien (centré sur le corps ou allocentrique) soit remise à jour pour être effectuée précisément vers la seconde cible. En d'autres termes, le déplacement des yeux vers la première saccade, doit être compensé par des mécanismes de **remapping** (ou remise à jour de carte rétinotopique) afin de reprogrammer le vecteur moteur vers la seconde cible pour que celle-ci soit précise (Mays and Sparks, 1980; Hallett and Lightstone, 1976), cela en effectuant une soustraction du vecteur saccadique au vecteur rétinien initial. Ce paradigme de double-saut a légèrement été modifié par Zimmermann et al. 2011, Zimmermann 2013, mais cette composante de remapping, étant toujours présente pourrait influencer le choix du référentiel non-rétinotopique.

VI. Remapping

Plusieurs auteurs ont montré que la remise à jour de cartes spatiales (remapping) se faisait quelques millisecondes avant la saccade et que des neurones déchargeaient en prédiction de la future position de l'œil (Duhamel et al., 1992b). Plus précisément, la décharge de ces neurones intégrerait lors de cette tâche la *direction* de la saccade à venir pour modifier la position de la cible. Des neurones responsables de ce **remapping prédictif** (Figure 19) ont été retrouvés dans le LIP

A.



B.



Figure 19 : Illustration du remapping prédictif. Pour le point A se trouve le champ récepteur courant (RF). L'œil voulant se déplacer sur le point B, ce point là a également un champ récepteur qui représente le futur champ une fois la saccade effectuée vers B. (future field). Les neurones commencent à décharger avant la saccade allant du point A au point B, s'agissant alors de faire glisser le RF vers la future localisation une fois la saccade terminée (FF). Une fois la saccade terminée, le FF devient le nouveau RF. Ce glissement définit ce que nous appelons le remapping. Figure tirée de Wurtz et al. (2008)

chez le singe (Duhamel et al., 1992). Chez l'homme les études d'imagerie ont également mis en évidence l'implication du PPC (Medendorp et al., 2005; Morris et al., 2007; Hu and Walker, 2011) ce qui est confirmé par les études chez les patients pariétaux incapables de réaliser précisément la seconde saccade remappée (Duhamel et al., 1992a; Heide et al., 1995; Pisella et al., 2011) avec cependant une asymétrie et plus de difficultés lors de lésions droites.

Dans le cadre d'une séquence de saccades mémorisées, seule une étude a démontré l'existence d'un remapping prédictif, où la seconde saccade serait programmée avant le départ de la première saccade (Rolfs et al., 2011). Mais de manière générale, il s'agirait d'un remapping qui se base sur le vecteur moteur effectué, donc après l'exécution d'une première saccade saccade (Colby et al. 1995) Ce remapping s'effectue donc **entre l'intervalle qui sépare les deux saccades**(Mazzoni et al., 1996; Bellebaum et al., 2005) et les neurones impliqués dans ce type de remapping seraient plus fréquents et plus diffus. Dans les deux cas, la présence de saccades de corrections après la seconde saccade n'est pas rare, suggérant un manque de précision dans ce processus de localisation de cible, par compensation du déplacement de l'œil.

Dans le cadre de l'adaptation saccadique, les saccades complexes nécessitant un remapping ont surtout été étudiées en phases-tests. Mais aucune étude pour l'instant ne s'est intéressée à la possibilité d'adapter ce type de saccade, ce qui, pourtant pourrait permettre de comprendre davantage la programmation d'une seconde saccade lors d'une séquence de saccades mémorisées.

Si la programmation de la 2^{ème} saccade se fait avant même l'exécution de la première saccade, nous pouvons nous demander s'il est possible d'adapter ce type de saccade. Si cela est possible, la programmation de la seconde saccade se faisant lors de la latence de la première saccade, comment le cerveau code-t-il une erreur se faisant sur la deuxième saccade ? Le cerveau l'attribue-t-il au codage de la première cible ? De la seconde ? A sa transformation visuo-motrice ? Nous avons testé ces questions dans l'article 2.

Chapitre 4

Perception visuelle en condition pathologique : exemple des déficits du champ visuel

I. Evaluation clinique et fonctionnelle dans l'Hémianopsie Latérale Homonyme

1. Déficits du Champ Visuel

Suivant la localisation de la lésion sur les voies visuelles antérieures, plusieurs types de déficit du champ visuel peuvent survenir et sont classés en fonction de la portion du champ visuel qui est affectée pour chacun des deux yeux (Figure 20). Les lésions antérieures au chiasma optique (lésion du nerf optique) induisent une amputation partielle ou complète du champ visuel pour un seul œil uniquement. A partir du chiasma optique, l'amputation du champ visuel devient binoculaire. Ainsi, une lésion au niveau du chiasma optique cause une hémianopsie bitemporale ou hétéronyme (lésion B sur la Figure 20), et une atteinte rétrochiasmatique une hémianopsie latérale homonyme (HLH) (lésion C et E sur la Figure 20). Le terme homonyme indique que l'amputation du champ visuel se trouve du même côté pour chaque œil. L'HLH se traduit donc par un déficit du champ visuel dans lequel l'amputation se situe du côté controlatéral à une lésion rétro-chiasmatique, pour les deux yeux. Il arrive également que nous retrouvons une quadranopsie latérale homonyme (lésion D, figure 20) où seul un quart (supérieur ou inférieur) des hémichamps est amputé.

Il est possible de mettre en évidence le type de déficit en procédant à un examen du champ visuel (ou périmétrie). Cet examen est effectué grâce à des techniques permettant de mesurer la sensibilité à la lumière à l'intérieur du champ visuel, en présentant des points de localisation, d'intensité lumineuse et de taille variables. Nous distinguons deux techniques différentes : la périmétrie **cinétique** et

la périmétrie **statique**. Dans les deux cas, le dispositif est le même : le patient s'installe face à l'appareil, la tête stabilisée sur une mentonnière et un repose-front. Quelle que soit la technique utilisée, le patient doit fixer un point central pendant que des points lumineux sont présentés un à un sur l'écran. L'examen est réalisé pour chacun des deux yeux séparément (sauf cas particulier du champ visuel binoculaire). La consigne donnée au patient est d'appuyer sur un bouton à chaque fois qu'il perçoit le point lumineux.

Dans la **périmétrie cinétique ou champ visuel de Goldmann**, le point lumineux est d'abord présenté en périphérie puis est déplacé petit à petit vers le centre. Le patient doit signaler quand il perçoit le point lumineux, qui sera ensuite présenté sur différents méridiens sur 360°. Cet examen permet de tracer des lignes grossièrement concentriques, ou isoptères, correspondant à des zones de sensibilité lumineuse différentes.

En revanche, dans la **périmétrie statique** (Figure 21) un point lumineux fixe, dont l'intensité est augmentée jusqu'à être perçu par le sujet, est présenté dans des positions aléatoires sur l'écran. Actuellement ce type de champ visuel est le plus souvent automatisé et réalisé sur les 30° centraux. A elles deux, ces périmétries sont complémentaires. Cependant, dans le cas de certaines pathologies comme l'HLH, il est préférable de faire une périmétrie statique qui donne des résultats nettement plus précis, surtout dans la partie centrale du champ visuel (cf. épargne maculaire, voir partie troubles de la lecture dans l'HLH).

Parmi les déficits du champ visuel suite à une atteinte rétrochiasmatique, **l'hémianopsie Latérale Homonyme (HLH)** est la forme la plus fréquente. Ce trouble peut s'observer à la suite d'un traumatisme crânien, d'une tumeur, mais c'est très souvent à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC), le plus souvent ischémique, dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure ou moyenne qu'il se manifeste (Zhang et al., 2006). Les déficits du champ visuel sont fréquents dans les suites d'un AVC et ont été observés dans 8.5 à 25% de patients ayant présenté un AVC de plus de 49 ans (Gilhotra et al., 2002; Townend et al., 2007).

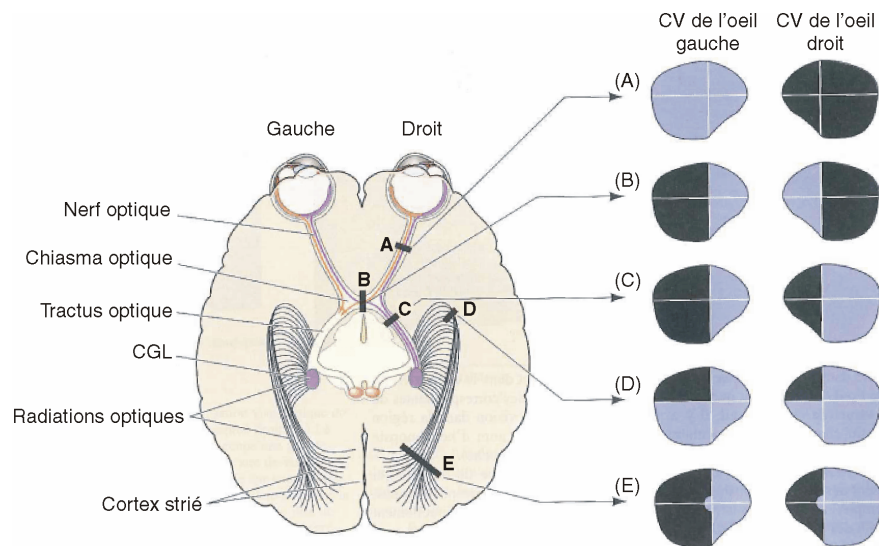


Figure 20 : Exemples de déficits du champ visuel. Figure tirée de Purves et al. (2005)

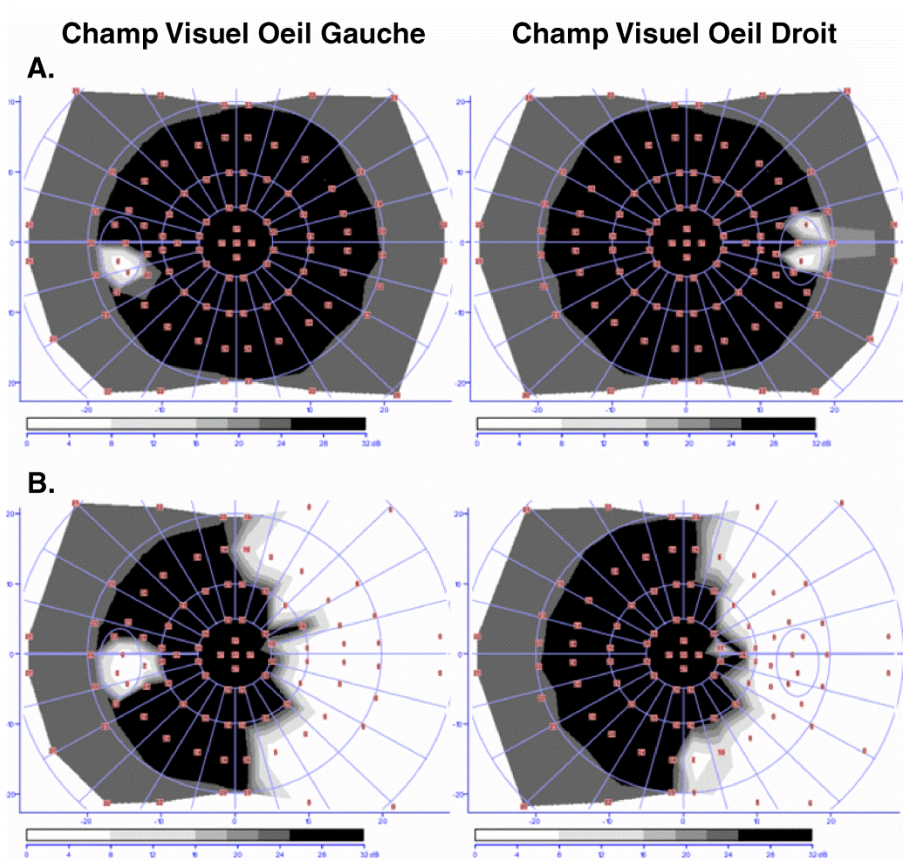


Figure 21 : Exemple d'un examen du champ visuel avec périmétrie statique. Champ visuel d'un sujet sain (A) et d'un patient souffrant d'une HLH (B). Le champ visuel de ce patient montre une HLH droite avec épargne maculaire. La partie noire correspond aux zones visuelles intactes (détection normale des intensités lumineuses) pour l'œil gauche et pour l'œil droit et les parties blanches correspondent aux zones visuelles aveugles.

Il existe une récupération spontanée de l'HLH suite à un AVC, où le déficit va se résorber peu à peu dans les jours voire les mois qui suivent la lésion. Dans moins de 10% des cas, la récupération se fait totalement (Pambakian and Kennard, 1997). Ce cas de figure reste donc relativement rare et le taux de récupération diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du moment de la lésion. (Gray et al., 1989) par exemple montrent une amélioration du champ visuel essentiellement dans les jours qui suivent la lésion (jusqu'à 10 jours) mais de manière générale, elle se déroule dans les 3 mois pour cesser au-delà des 6 mois : l'HLH devient alors un trouble chronique (Zhang et al., 2006). Ce trouble chronique est responsable d'un handicap et d'un retentissement négatif sur la qualité de vie du patient, que nous allons détailler dans le paragraphe suivant.

2. Evaluation du handicap et de la qualité de vie dans l'HLH

La vision fovéolaire étant respectée, il n'existe généralement pas d'altération de l'acuité visuelle chez ces patients. Leur trouble est cependant particulièrement invalidant d'un point de vue fonctionnel dans toutes les tâches qui requièrent une perception visuelle globale. Par exemple dans des **tâches d'exploration visuelle**, pour chercher ses clés sur une table remplie d'objet, ou encore de **lecture**, les poussant parfois même à arrêter cette activité devenue si laborieuse (Kerkhoff, 1999). A cela s'ajoute une perte de leur autonomie puisque très souvent, la majorité des patients sont interdits de conduite automobile, les obligeant ainsi à être dépendant d'une tierce personne. En plus des troubles visuels, il arrive que d'autres déficits viennent s'y greffer. Des troubles cognitifs, ou plus souvent moteurs comme une hémiplégie réduisent d'autant plus la probabilité d'acquérir leur autonomie.

L'évaluation du handicap visuel chez ces patients est réalisée le plus souvent dans des tâches d'exploration visuelle et de lecture. Elle repose soit sur une évaluation qualitative, soit sur une évaluation quantitative des temps de réaction ou des temps de lecture. Les performances déficitaires décrites ci-dessus sont associées à un comportement oculomoteur anormal identifié grâce à l'enregistrement des mouvements des yeux dans des tâches d'exploration visuelle et de lecture. Grâce à cela, il est possible a posteriori, de faire une analyse précise des

mouvements des yeux (**scan-path**) et de décrire les paramètres déficitaires de la séquence des saccades et de fixations.

3. Evaluation du handicap dans l'exploration visuelle

Peu d'études se sont exclusivement intéressées à la description qualitative des répercussions du déficit dans l'exploration visuelle. Globalement, les patients HLH présentent une recherche visuelle spatialement désorganisée et passent plus de temps à explorer une scène visuelle comparé aux sujets contrôles (Zihl, 1995a). Cette exploration, qui commencerait dans le champ visuel sain (Kerkhoff, 1999), démontre que les patients ne mettent pas forcément en place des stratégies de recherche visuelle pour compenser leur déficit (Kerkhoff, 1999), mais peuvent quand même en développer spontanément au fur et à mesure du temps (Machner et al., 2009). Enfin, Kerkhoff (1999) rapporte que les plaintes spontanément explicitées par les patients sont en corrélation avec la sévérité de leur déficit. Cela engendre chez des patients une difficulté pour rapporter les informations d'un environnement, réduit leur habilité à appréhender une scène visuelle et à y répondre de façon appropriée (ex : chercher ses clés sur une table remplie d'objet) (Kerkhoff, 2000 ; Zihl, 2000)

Pour permettre une évaluation quantitative, deux tâches sont utilisées, dans lesquelles tous les mouvements des yeux sont enregistrés. Lors de la présentation d'une image sur un écran d'ordinateur, le patient a pour consigne de rapporter le nombre de points présentés (**dot-counting task**) ou de retrouver une cible parmi des distracteurs (**visual search task**). La visual search task paraît plus écologique pour l'analyse de l'exploration visuelle comparé à la dot-counting task (saccades plus linéaires) (Hardiess et al., 2010). La séquence des mouvements des yeux est ensuite étudiée scrupuleusement pour avoir une analyse détaillée des paramètres suivants : la longueur du scanpath qui nous donne une indication sur le temps de recherche visuelle, le nombre de fixations et leur durée moyenne, le nombre de saccades ainsi que leur amplitude moyenne.

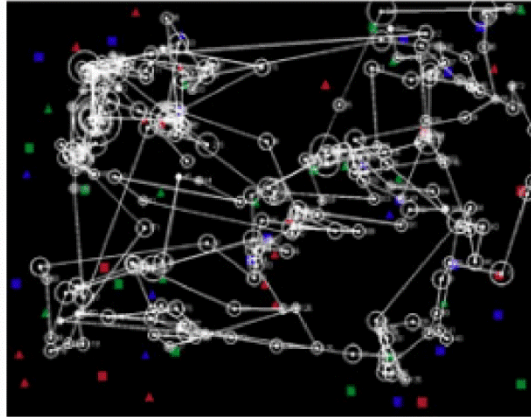
Zihl (1995a) a probablement établi l'une des recherches les plus complètes concernant le comportement oculomoteur dans l'exploration visuelle chez les patients HLH. Ainsi, il démontre que 70% des patients présentent une stratégie de recherche visuelle spatialement désorganisée et dans 60% des cas une

augmentation du temps de recherche visuelle. Différentes études ont par la suite montré que ces anomalies sont associées à une augmentation du nombre de fixation et une diminution de la taille des saccades vers l'hémichamp déficitaire (Meienberg et al., 1981; Zihl, 1995a; Pambakian et al., 2000). Pour expliquer cela, des auteurs indiquent qu'il peut s'agir de stratégies mises en place par les patients afin de pouvoir compenser leur déficit (Meienberg et al., 1981; Zihl, 1995a; Kerkhoff, 1999; Pambakian et al., 2000; Machner et al., 2009). Par exemple, lors des visual-search task, ils peuvent exécuter, dans le champ visuel aveugle, plusieurs petites saccades en escalier ou une plus grande saccade pour amener la cible dans le champ visuel sain, afin d'être sûr de détecter la cible correctement (Meienberg et al., 1981). Certains auteurs pensent que la mise en place de stratégie se développe surtout après entraînement saccadique (Kerkhoff et al., 1994; Zihl, 1995a) alors que d'autres pensent qu'il y a une mise en place spontanée de stratégies compensatoires (Zangemeister et al., 1995; Pambakian et al., 2000; Machner et al., 2009).

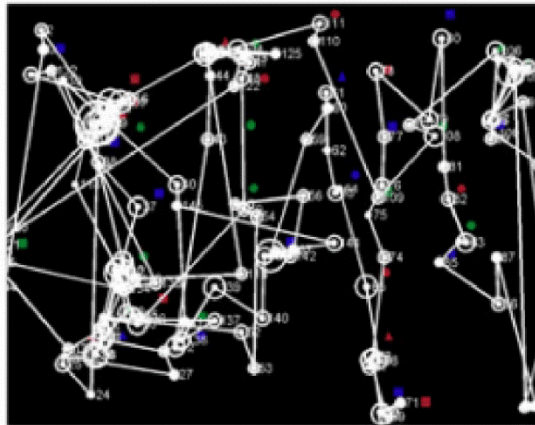
Effectivement, Pambakian et al. (2000) montrent que ces différences sont corrélées avec l'âge de la lésion et laissent penser qu'il y a une compensation mise en place par les patients au fil du temps. Egalement, Machner et al. (2009) comparent les performances de patients hémianopsiques en phase aiguë (quelques jours après la lésion) avec celles de sujets contrôles, et décrivent une absence de stratégie compensatoire à cette période, toutefois retrouvée en phase chronique (à 18 mois) (Figure 22). Mais l'étude des scan-paths montre que malgré le développement de diverses stratégies les patients n'égale pas les performances de sujets contrôles, à cause de la persistance du déficit visuel (Pambakian et al., 2000). Une étude seulement a montré que les performances atteignent celles retrouvées chez les sujets contrôles, mais les auteurs pondèrent le tout en expliquant qu'il peut s'agir d'un effet d'apprentissage, les images présentées étant les mêmes à chaque essai (Zangemeister et al., 1995).

Machner et al. (2009) montrent également qu'en plus de retrouver une différence de performances entre les hémichamps sain et aveugle, il y a une **différence suivant le côté de l'HLH**. Les patients souffrant d'une HLH droite sont encore plus handicapés dans ces tâches comparativement aux HLH gauches. Ce

A. Phase aiguë



B. Phase chronique



C. Sujet contrôle

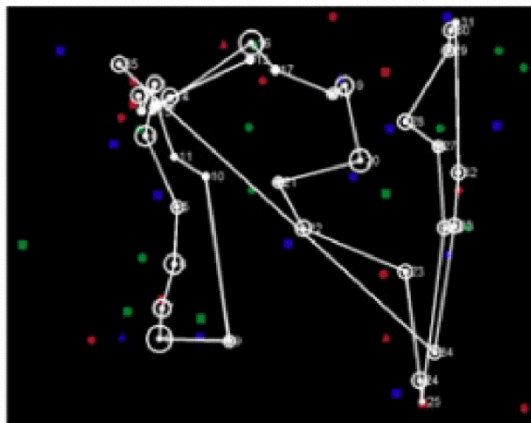


Figure 22 : Scanpaths pendant une tâche de recherche visuelle (visual search-task). Scanpath d'un patient de 72 ans avec HLH droite, à 8 jours de la lésion (phase aiguë) (A). Scanpath du même patient à 18 mois de la lésion (phase chronique) (B). Le scanpath semble plus structuré en phase chronique qu'en phase aiguë, avec une augmentation de la taille des saccades, une stratégie de recherche plus organisée en colonne, mais un même nombre de fixation. Scanpath d'un sujet contrôle de 65 ans (C). Figure tirée de Machner et al. (2009).

contraste est accentué dans les activités de lecture, que nous allons aborder dans la partie qui suit.

4. Evaluation du handicap dans la lecture

Comme l'exploration visuelle, la lecture requière avant tout l'intégration de processus perceptifs et moteurs. Ainsi l'identification visuelle des mots et le guidage du mouvement des yeux sur chaque mot du texte engagent différents mécanismes. Le mot lu est distingué par la vision fovéale où l'acuité visuelle est à son maximum, et le mot suivant est perçu par la vision parafovéale permettant ainsi la planification de la saccade sur ce prochain mot. Il existe deux types de mécanismes dans la lecture. Tout d'abord, les mécanismes top-down reflèteraient la mise en place de mécanismes attentionnels sur les mots suivants du texte, afin d'en comprendre le contenu. Les mécanismes bottom-up quant à eux, plus automatiques, auraient pour rôle de guider les mouvements des yeux en fonction de la taille des mots.

Selon (Zihl, 1995b), ces deux mécanismes seraient en interaction et s'influenceraient l'un et l'autre pour effectuer des mouvements des yeux adéquats, telle qu'une amplitude saccadique (**caractéristique spatiale**) et des temps de pauses suffisants (temps de fixation ou **caractéristique temporelle**) afin de comprendre le texte lu (Upton et al., 2003). L'enregistrement oculomoteur permet d'évaluer ces processus spatiaux et temporels de la lecture normale. Par exemple, dans le cas de saccades effectuées de gauche à droite (sens de la lecture dans notre culture) plus la saccade est grande, plus la durée de la fixation suivante est longue (Zihl, 1995b). Egalement, plus la fixation est longue, plus la saccade suivante sera grande. Chez les patients HLH, il a été démontré à maintes reprises que la lecture est fortement touchée à la suite du déficit visuel.

4.1 Etudes qualitatives et descriptives

Les études descriptives ont permis de montrer que deux facteurs interviennent dans leurs habilités de lecture : le **côté de l'amputation du champ visuel et la taille de l'épargne maculaire**.

Mauthner (1881) fut le premier à décrire qualitativement les troubles de la lecture liés à l'HLH en rapportant que les patients HLH gauches avaient plus de mal à trouver le début d'une nouvelle ligne en omettant des syllabes ou des mots entiers

sans avoir de problème pour lire le reste de chaque ligne. Il remarqua également que les patients HLH droits avaient plus de difficultés pour lire de façon continue. Depuis cette étude princeps, les performances de lecture des patients ont été mesurées plus précisément en étudiant notamment la lecture à voix haute. Une fois le texte présenté, le patient a pour consigne de le lire à voix haute, aussi rapidement que possible et sans faire d'erreur. Les paramètres standards établis pour cette tâche sont 1) le nombre de mots lus en une minute (paramètre de **reading speed ou vitesse de lecture**) et 2) le nombre de mots mal lus et non corrigés (**paramètre d'accuracy ou erreur de lecture**).

Comparé aux sujets normaux, les patients HLH gauches et droits ont une vitesse de lecture largement réduite, sans qu'il y ait beaucoup d'erreur de lecture (Zihl, 1995b). Lorsqu'elles apparaissent, il s'agit surtout d'omissions de lettre / de syllabes et parfois même de mot (Zihl, 1995b). En revanche, lorsque les performances des HLH gauches sont comparées aux HLH droits, il y a une différence importante due au côté de l'hémichamp aveugle. Lors de l'évaluation de la lecture à voix haute sur un texte de 180 mots répartis sur 20 lignes : les HLH gauches lisent le texte en 3.28 minutes contre 6.33 minutes pour les HLH droits. Egalement, 10% de leur erreur étaient des omissions contre 84% pour les HLH droits (Zihl, 1995b). Les difficultés étant plus importantes chez les HLH droits, il semble donc que le côté de l'amputation soit un facteur important dans les habilités de lecture.

La présence et la taille de **l'épargne maculaire (ou parafovéale)** est importante sur le plan fonctionnel et semble également être un facteur déterminant dans les habilités de lecture. De nombreuses études ont montré que l'absence d'épargne maculaire était corrélée à la lenteur de la lecture de texte (Zihl, 1995b; Leff et al., 2000; Upton et al., 2003; Schuett et al., 2008a). Upton et al. en 2003 présentent une étude de cas dans laquelle ils testent un patient HLHL droit dans la lecture de textes et de mots simples à voix haute. La particularité de ce patient est d'avoir une épargne maculaire pour l'œil gauche, mais pas pour l'œil droit. Chaque œil est testé séparément et les auteurs démontrent une difficulté accrue dans la lecture de texte uniquement pour l'œil droit (augmentation du temps de lecture) en expliquant que l'absence d'épargne ne permet pas la planification des saccades de gauche à droite sur le mot suivant. Plus précisément, une épargne maculaire

inférieure à 5° (Zihl, 1989) serait un facteur déterminant dans les habilités de lecture (Zihl, 1995b). Effectivement, comme le montre la Figure 23, la **fenêtre perceptive (ou empan perceptif)** définie comme la zone du champ visuel dans laquelle les lettres peuvent être identifiées lors d'une fixation, est plus touchée pour les HLH droits que pour les HLH gauche. Selon Rayner et al. (1981) cette fenêtre serait asymétrique : et s'étendrait plus à droite qu'à gauche, ayant pour équivalence en degré approximativement 1.3° à gauche et 5° à droite de la fixation (McConkie and Rayner, 1975). L'altération de la fenêtre perceptive à droite crée donc des difficultés plus importantes en lecture puisque cela empêcherait l'identification précise des mots et la planification des saccades de lecture (Zihl, 1995b; McDonald et al., 2006; Spitzyna et al., 2007). A l'inverse, la lecture serait peu altérée si au moins 5° d'épargne est retrouvée à droite de la fixation (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998).

Ces troubles de lecture sont communément appelés **alexie hémianopsique ou dyslexie hémianopsique**. Ce terme est classiquement défini comme une perte du champ visuel parafovéal se répercutant sur la fenêtre perceptive de la lecture et est employé lorsque les patients éprouvent de grosses difficultés pour lire un texte (Zihl, 1994).

Bien que ces études restent très intéressantes d'un point de vue essentiellement descriptif, elles ne prennent pas toutes en compte les paramètres oculomoteurs pourtant fortement altérés à cause du déficit visuel.

4.2 Etudes oculomotrices

L'enregistrement des mouvements des yeux, qui se fait généralement de façon monoculaire, permet surtout de mettre en évidence les caractéristiques **spatiales** (amplitude des saccades) et **temporelles** (durée des fixations) du scanpath (Zihl, 1995b, Spitzyna et al., 2007). Afin de différencier l'enregistrement des mouvements des yeux pendant la lecture de celui de l'exploration visuelle, nous allons nommer le scanpath de la lecture **staircase**, en raison de sa forme « en escalier » (Figure 24). Indépendamment du côté de l'HLH et de l'épargne maculaire

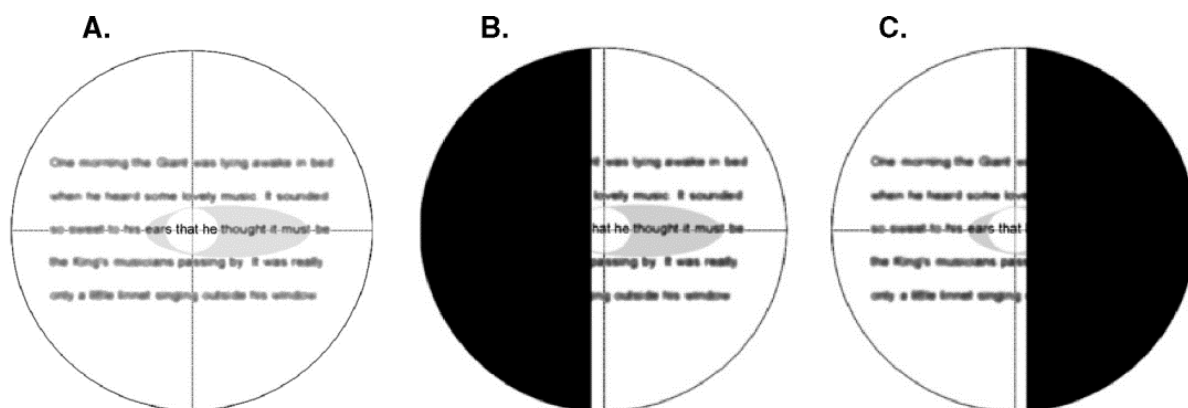


Figure 23 : Illustration schématique du champ visuel et de la fenêtre perceptive lors de la lecture de texte. Chez le lecteur normal (A): pendant la fixation, le lecteur extrait l'information visuelle grâce à sa vision fovéale (cercle blanc, vision nette) et à sa vision parafovéale (ellipse grise, vision plus floue). B et C Champs visuels aveugles pour une HLH gauche (B) et une HLH droite (C), avec une épargne maculaire d'environ 1°. Figure tirée de Schuett et al., (2008).

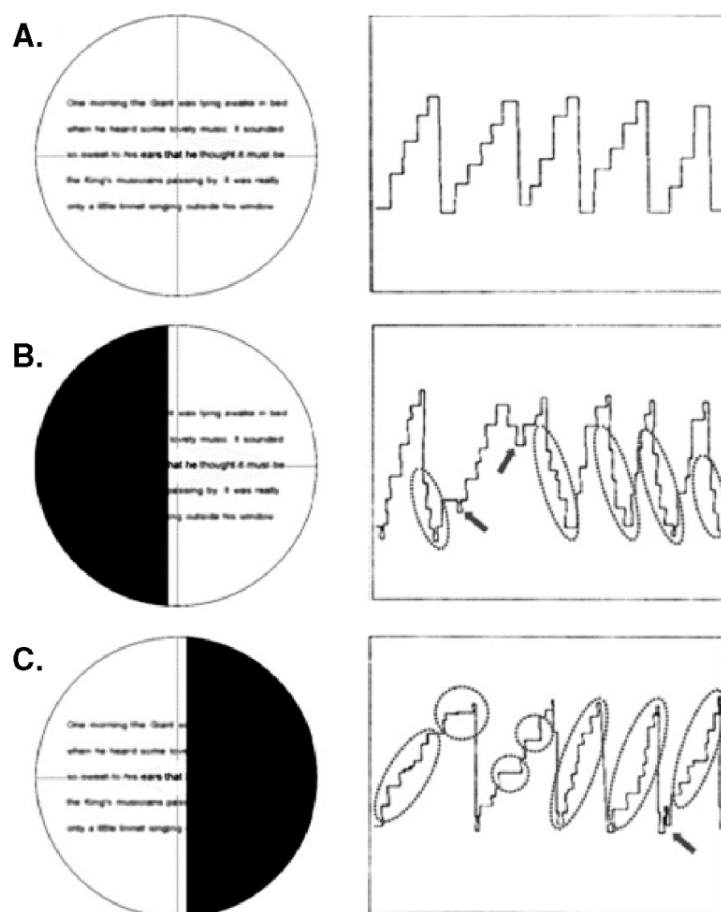


Figure 24 : Enregistrement infra-rouge des mouvements des yeux dans une tâche de lecture. Chez le sujet normal (A) et patients HLH gauche (B) et droit (C) avec épargne maculaire inférieure à 5°. Figure tirée de Schuett et al., (2008).

les patients HLH présentent généralement un temps et un nombre de saccades de lecture plus élevés par rapport aux sujets contrôles (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998).

Si nous prenons en compte le **côté de l'HLH**, les patients HLH gauches ne sont gênés que dans les retours à la ligne et effectuent plusieurs petites saccades en début de nouvelle ligne pour trouver le premier mot (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998; Zihl, 1995b). Le nombre de saccade de retour est proportionnel à l'épargne maculaire : plus cette dernière est faible, plus le nombre de saccades de retour est important (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998). Les HLH droits quant à eux ont plus de difficultés dans le sens de la lecture. Ils présentent une hausse d'irrégularité des mouvements des yeux, qui sont beaucoup plus fragmentés (Gassel and Williams, 1963). Parmi ces défauts, les patients montrent une augmentation du nombre desaccades de régressions (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998; Zihl, 1995b; Gassel and Williams, 1993), définies comme des saccades « de retour » sur un mot précédemment lu dans la même ligne. Egalement les saccades dans le sens de la lecture sont plus petites en taille et la durée des fixations est augmentée (Zihl, 1995b, 2000; Gassel and Williams, 1963; Meienberg et al., 1986). En plus de cela, les HLH droits montrent une augmentation des refixations, définies comme plusieurs fixations à l'intérieur d'un même mot. Les saccades de régressions et les refixations seraient à la base de la lenteur de la lecture (McDonald et al., 2006; Zihl, 1995b) et s'intensifierait si l'épargne maculaire est inférieure à 5° (Trauzettel-Klosinski and Brendler, 1998).

Les **patients HLH droits sans épargne maculaire** semblent donc former le groupe de patients qui présentent le plus de difficultés pour lire un texte. Pour expliquer cela, Zihl (1995b) suggère que les mécanismes **top-down** (voir ci-dessus) qui contrôlent la lecture de texte ne peuvent pas être mis en œuvre à cause de l'absence d'épargne maculaire. Chez les HLH droits en effet, nous ne retrouvons plus de relation systématique entre amplitude et fixation (Zihl, 1995b), pourtant présente chez les HLH gauches.

Pour finir, l'étude de Trauzettel-Klosinski et Brendler (1998) est intéressante puisqu'à notre connaissance, c'est la seule qui se soit intéressée à la corrélation de différents paramètres cliniques (âge, localisation de la lésion, délai depuis la lésion, expertise en lecture) avec les mouvements des yeux dans la lecture. Les auteurs

démontrent ainsi que les facteurs les plus influents dans la réalisation d'une tâche de lecture sont **le côté de l'HLH et la proportion d'épargne maculaire**. Egalement, plus le délai de la lésion augmente, meilleures sont les performances (cf. développement de stratégies, ci-dessus). L'âge, l'expertise en lecture et la localisation sont quand à eux des paramètres n'ayant pas de rôle cruciaux dans les habilités de lecture.

5. Evaluation de la qualité de vie

Chez les patients admis en centre de rééducation avec une HLH, 20 à 30% vont avoir d'importantes répercussions de leur trouble dans les activités de la vie quotidienne (Kerkhoff et al., 1994; Papageorgiou et al., 2007; Warren, 2009). C'est au moyen de questionnaires subjectifs évaluant le ressenti des patients que ces conclusions ont pu être formulées. Dans un questionnaire (**NEI-VFQ 25 – National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, 25-item**) les patients sont évalués sur 12 échelles différentes parmi lesquelles ils répondent à des questions concernant leur santé et leur vision en général, leur activités nécessitant une vision de près ou de loin, leur autonomie, leur vision périphérique et bien d'autres encore (couleur etc...). Grâce à cette échelle, Papageorgiou et al. (2007) comparent les performances de sujets normaux à celles obtenues chez une population de patients souffrant d'un déficit homonyme du champ visuel. Ils démontrent que 7 échelles sur 12 sont déficitaires, l'échelle de conduite automobile, de vision périphérique et des activités demandant une vision de près (englobant les sous-items de lecture, la cuisine et trouver des objets sur une étagère remplie).

Il apparaît donc que les difficultés des patients soient associées à des comportements oculomoteurs déficitaires, que ce soit dans des tâches d'exploration visuelle et de lecture. Même si au fil du temps les patients peuvent développer de propres stratégies compensatoires, leurs performances ne sont que rarement comparables à celles retrouvées chez le sujet dépourvu de déficit. En conséquence, **il apparaît indispensable de trouver des techniques de rééducation pour aider ces patients à compenser leur déficit de façon plus efficace**. Depuis quelques décennies déjà, plusieurs chercheurs et cliniciens l'ont bien compris et ont essayé de développer diverses méthodes de rééducation pour palier le handicap. Nous allons maintenant aborder ces techniques de rééducation dans la partie qui suit.

II. Rééducation dans l'Hémianopsie Latérale Homonyme

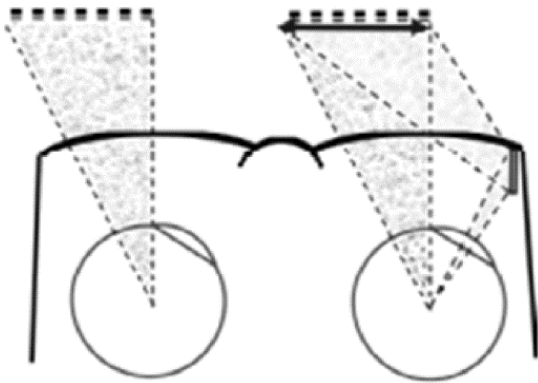
Plusieurs méthodes de rééducation ont déjà été mises en place pour palier la répercussion de ce handicap visuel sur les activités de la vie quotidienne. Dans la partie qui suit, nous allons essentiellement nous baser sur la revue de Pouget et al. (2011) qui résume très bien et de façon relativement complète les différentes approches rééducatives. Ainsi, la plupart des références citées par la suite seront tirées de cette revue.

1. Les aides optiques

Les aides visuelles sont des méthodes de rééducation très souvent retrouvées en orthoptie. Elles vont permettre d'élargir ou de relocaliser le champ visuel affecté. Une des méthodes les plus anciennes est d'utiliser un miroir latéral posé sur des lunettes, dans la partie opposée à celle du champ visuel aveugle (Figure 25A). De cette manière, lorsque le patient regarde le miroir, la partie se trouvant dans l'hémichamp aveugle va pouvoir être reflétée comme dans un rétroviseur, et sera donc relocalisée dans le champ visuel sain. Cette technique permet d'augmenter la perception d'une scène visuelle en élargissant le champ visuel sans avoir besoin de tourner la tête. Cependant, le patient est constamment soumis à une image « miroir » qui peut être très dérangeante et causer des nausées (Bailey, 1982).

Il existe également la technique des prismes, qui consiste cette fois-ci à réfracter la lumière dans une nouvelle position. Plusieurs techniques existent, mais la plus prometteuse consiste à placer des prismes dits partiels monoculaires. Ces derniers, contrairement au miroir sont placés sur le verre se trouvant du côté de l'hémianopsie : suite à une hémianopsie droite, les prismes seront placés sur toute la largeur de la partie supérieure et inférieure du verre de l'œil droit uniquement (Figure 25B). Après un port quotidien et un temps d'adaptation, il a été mis en évidence une expansion de 20° du champ visuel (Peli et al., 2000).

A.



B.

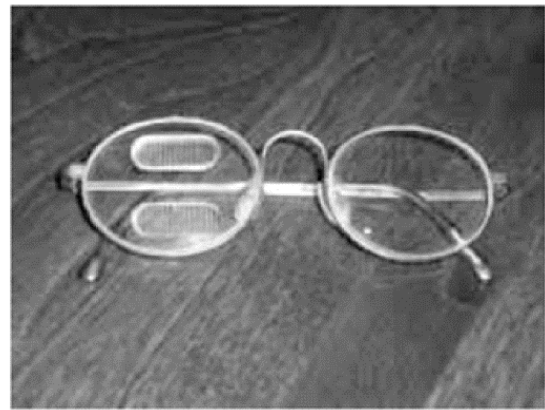


Figure 25 : Exemple de prismes utilisés en rééducation. Miroir latéral (A). Prismes monoculaires « Peli prism » utilisés pour les HLH gauches (B). Image B tirée de Khan et al. (2009)

Parallèlement, d'autres méthodes de rééducation ont été développées en se basant essentiellement sur des techniques d'entraînement visuel. Deux principales méthodes rééducatives ont été explorées durant les dernières décennies, mais elles s'opposent par leur postulat. La première concerne les **méthodes de restauration** du champ visuel, dans laquelle il serait possible de restaurer une partie du champ visuel en stimulant la bordure verticale qui délimite l'hémichamp atteint de l'hémichamp sain. L'autre courant postule qu'il ne serait pas possible de restituer une amputation visuelle et le seul moyen de palier le handicap serait de se baser sur des fonctions relativement bien préservées et d'entraîner ces mêmes fonctions pour compenser le déficit : ce sont les **techniques de compensation**.

2. Les techniques de restauration

En consultation, les médecins retrouvent très souvent deux types de questions formulées par les patients : pourront-ils un jour re-conduire ? Et pourront-ils guérir de leur trouble ? Ce terme « guérir » fait en réalité référence à une récupération des fonctions visuelles perdues. Comme abordé ci-dessus, le pronostic de récupération s'avère mauvais passé un certain temps. La technique que nous allons aborder dans cette partie est probablement la technique dont rêveraient pouvoir bénéficier tous les patients souffrant d'HLH chronique : pouvoir récupérer une petite partie du champ visuel afin d'effectuer les tâches de la vie quotidienne avec plus de confort. Bien que controversée, certaines études ont montré des résultats surprenants en restaurant une petite partie du champ visuel.

Le fait de restaurer partiellement une fonction fait implicitement intervenir les mécanismes de plasticité cérébrale, dans ce cas, du système visuel. Effectivement, ce dernier semble pouvoir s'adapter aux modifications subies après la lésion. La pratique de la restauration vise à stimuler la zone frontière du champ visuel entre région atteinte et région intacte le long du méridien vertical dans l'objectif d'améliorer la fonction de ces régions visuelles partiellement préservées, en réactivant certains neurones partiellement préservés. Des auteurs ont déjà montré chez des patients ayant présenté un AVC que la stimulation visuelle de la zone qui sépare les deux hémichamps augmente la sensibilité au contraste ainsi que l'acuité visuelle et la perception des couleurs. Ces patients là bénéficient de cette technique sans que cela soit expliqué par une récupération spontanée (Zihl and von Cramon, 1980) et les auteurs interprètent cela comme une réactivation du cortex strié (Zihl and von

Cramon, 1985). Cependant, la récupération des fonctions visuelles reste **modeste** puisqu'elle dépasse rarement les 5° (Zihl, 1980) et n'est pas toujours observée (Zihl, 1985).

Dans ces études, des dispositifs de périmétrie ont été utilisés pour effectuer les stimulations. A la suite de cela, Kasten et son équipe ont développé un système spécifiquement conçu pour stimuler la zone départageant les deux hémichamps visuels (Kasten and Sabel, 1995; Kasten et al., 1998). Ce système s'appelle **Visual Restitution training** (VRT) et effectue des stimulations binoculaires sur un écran d'ordinateur, ensuite fourni aux patients pour qu'ils effectuent les séances à domicile. Les patients sont soumis à des séances quotidiennes d'une heure, six fois par semaine, étalées sur 6 mois, au cours desquelles un groupe suivra un entraînement dit « actif » et l'autre un entraînement placebo. Dans le premier groupe, chaque flash vu par le patient est indiqué par un appui bouton, sans que le patient ne soit autorisé à bouger les yeux. Dans le groupe placebo en revanche, toutes les stimulations étaient présentées sur le point de fixation et les patients devaient effectuer un petit mouvement des yeux vers chaque point présenté. La technique utilisée pour mesurer l'expansion potentielle du CV (HRP) révèle que pour 95% des patients, il y a un gain d'environ 5° dans le champ visuel aveugle, avec une amélioration subjective notée par les patients ceci uniquement dans le groupe « actif ».

Cependant, d'autres auteurs réfutent cette explication du fait de l'absence de contrôle des saccades vers l'hémichamp aveugle avec ce dispositif de mesure HRP (Reinhard et al., 2005). Effectivement, les mouvements oculaires (micro-saccades) auraient pu être appris au cours de la prise en charge, et de ce fait, mimer une amélioration de la vision (Horton, 2005; Plant, 2005). Même si cette hypothèse est confortée par l'étude contrôlée de Reinhard et al. (2005), qui démontre l'absence de changement du champ visuel après entraînement, grâce notamment à l'utilisation d'un dispositif permettant de contrôler la fixation visuelle, d'autres études démontrent le contraire (Kasten et al., 2006; Mueller et al., 2007). Seule une étude de cas, réalisée au moyen d'EEG et PET-scan parvient à répliquer les résultats de l'équipe de Kasten en démontrant une corrélation positive entre les paramètres cliniques (questionnaire et périmétrie) avant et après trois mois d'entraînement VRT (Julkunen et al., 2006). Les autres études utilisant l'imagerie comme moyen pour démontrer l'existence d'une plasticité corticale ne montrent aucune expansion du champ visuel

(Marshall et al., 2008; Raemaekers et al., 2011). Seulement, la plupart des études parviennent à ces conclusions en testant la détection des stimuli se trouvant dans la bordure du champ visuel. A notre connaissance, **une seule étude a mesuré les effets de la VRT sur une tâche de lecture et montre une expansion du champ visuel** qui ne peut pas être expliquée par l'entraînement des mouvements des yeux (Gall and Sabel, 2012).

Il semble donc exister une grande variabilité concernant la récupération des fonctions visuelles, qui peut être expliquée par le type et la localisation de la lésion. Même si la majorité des patients ressent une amélioration subjective, à ce jour il est difficile d'attester de l'efficacité de cette méthode en tant que technique de rééducation. Egalement, c'est une technique qui coûte cher et qui demande beaucoup de temps (pouvant aller d'entraînement quotidien ou bi-quotidien, jusqu'à 6 mois) ne permettant pas sa généralisation à une plus large population de patients HLH. Un autre type de méthode, plus accessible va maintenant être abordé : la méthode compensatoire.

3. Les techniques de compensation

Puisque la restauration des fonctions visuelles perdues semble difficile, de plus en plus de méthodes développent des techniques visant à effectuer des mouvements oculaires plus fréquents et de plus grandes amplitudes vers le champ visuel aveugle. Chez les patients HLH, le **réseau cortical impliqué dans le contrôle des mouvements des yeux** (FEF / SEF / PEF) n'est pas atteint par les lésions post-géniculées et reste préservé (Nelles et al., 2007, 2009). L'approche compensatoire s'appuie donc sur l'entraînement saccadique lors de tâches d'exploration visuelle et de lecture qui entraînerait un élargissement du champ de recherche visuelle.

3.1 Techniques Top-down

a. Dans l'exploration visuelle

Il existe différentes manières d'aborder la rééducation. Les tâches proposées, les paramètres mesurés, mais aussi les stratégies adoptées diffèrent selon les études. Par exemple, certains auteurs donnent aux patients les stratégies oculomotrices à adopter lors de l'entraînement saccadique (Nelles et al., 2009; Zihl,

1995a). Pour rééduquer l'exploration visuelle, Zihl (1995a) demande à ses patients d'éviter d'adopter une stratégie step-by-step consistant à effectuer plusieurs petites saccades à la place d'une seule grande, vers le champ visuel aveugle. Ainsi il entraîne ses patients à faire de **larges mouvements saccadiques** afin de détecter une cible apparaissant dans le champ visuel aveugle. A l'inverse de Zihl, (Pambakian et al., 2004) pensent que seule la pratique répétée de recherche visuelle entraîne un développement spontané de stratégies, et laissent ainsi aux patients libre choix de trouver leur propre stratégie. Il semblerait que les « consignes oculomotrices » n'influencent pas l'efficacité de l'entraînement puisque dans les deux cas, nous retrouvons une diminution du temps de recherche global, même si le temps de recherche dans l'hémichamp aveugle est plus élevé (Zihl, 1995a ; Pambakian et al., 2000; 2004).

Cette amélioration peut durer jusqu'à 8 mois (Nelles et al., 2001) et est expliquée par un élargissement du champ de recherche visuelle (Kerkhoff et al., 1992, 1994; Mannan et al., 2010). Dans certains cas, il est constaté que les effets de l'entraînement se généralisent même dans les activités de la vie quotidienne (Zihl, 1995a; Kerkhoff, 1999; Nelles et al., 2001; Pambakian et al., 2004; Roth et al., 2009). Mannan et al. (2010) s'intéressent avec plus de précisions aux changements oculomoteurs après entraînement afin d'expliquer cette diminution de temps de recherche. Ils concluent que la zone de recherche visuelle augmente car les patients ont besoin d'effectuer moins de saccades pour localiser une cible après l'entraînement, même si en comparant avec l'hémichamp sain, le nombre de saccades est plus élevé dans l'hémichamp aveugle (Zihl, 1995a; Pambakian et al., 2000, 2004). Ce changement constaté par Mannan et al. (2010) est à long terme puisqu'il est maintenu à 1 mois. Les patients ont aussi tendance à faire une plus grande saccade vers le champ visuel aveugle en début de chaque essai (saccade initiale) alors qu'il ne semble pas y avoir de changement d'amplitudes sur les saccades suivantes. Cependant, Zihl (1995a) montre l'inverse en constatant une plus grande amplitude pour toutes les saccades après entraînement (amplitude augmentée de 0.9° sur des saccades en moyenne de 5°).

D'autres auteurs parlent de **changements neuronaux plutôt que de stratégies oculomotrices**. Nelles et al. (2009) démontrent au moyen d'une étude IRMf qu'il y a des activations supplémentaires du réseau cortical initialement impliqué

dans les saccades, 4 semaines après entraînement saccadique. Ces activations complémentaires du cortex strié, extra-strié ipsilésionnels et SEF contralésionnel ne sont retrouvées que chez les patients HLH et non chez les sujets contrôles. L'activation contralésionnelle du SEF est similaire à celle retrouvée par Marshall et al. (2008) qui, à l'inverse de l'étude de Nelles et al. (2009), ont préféré utiliser la VRT à l'entraînement saccadique. Même si Nelles et al. (2009), ne pensent pas que l'activation supplémentaire soit en lien avec les mécanismes de restauration, ces deux méthodes différentes activent un **même réseau** suggérant la mise en place de mécanismes de plasticité cérébrale.

Alors que les méthodes d'entraînement saccadique semblent avoir un impact positif sur l'exploration visuelle des patients, très souvent il n'y a pas d'expériences contrôles permettant de spécifier l'efficacité du traitement. Les études contrôles mettent surtout en évidence l'importance du matériel utilisé lors de l'entraînement. Par exemple, Roth et al. (2009) comparent l'efficacité d'un entraînement saccadique à celui d'une stimulation du champ visuel (VRT) et testent l'efficacité de ces traitements sur des tâches d'exploration visuelle et de lecture. Ils démontrent une diminution du temps de recherche visuelle de 47% dans le champ visuel aveugle, avec une généralisation dans la recherche visuelle de scène naturelle (23%) uniquement après entraînement de l'exploration visuelle. Cela se généralise également dans les activités de la vie quotidienne, mais aucune amélioration n'est trouvée pour la lecture. L'amélioration serait donc **due à une réorganisation des comportements oculomoteurs spécifiquement impliqués dans des tâches d'exploration visuelle**.

La spécificité du matériel dans la rééducation d'une fonction est également attestée par une autre étude, plus récente (Schuett et al., 2012). Les auteurs montrent que l'amélioration après l'entraînement est spécifique et dépendant de la tâche : un entraînement spécifique de l'exploration visuelle démontre une amélioration de la recherche visuelle (diminution du TR) sans que cet entraînement ne se généralise sur des tâches de lecture. Inversement, la rééducation de la lecture au moyen d'un matériel spécifiquement choisi pour rééduquer cette fonction démontre une amélioration de la lecture sans que cela ne se généralise sur des tâches d'exploration visuelle. Ils interprètent leur résultat en fonction du type de saccades effectué, qui serait différent suivant la tâche. En effet, pour rééduquer

l'exploration visuelle, il est conseillé d'entraîner les patients à effectuer de larges saccades pouvant ressembler à des saccades d'exploration (d'amplitudes et d'angles différents), tandis que les saccades de lecture requièrent de plus petites saccades très précises et exclusivement horizontales. **Ce serait la raison pour laquelle le transfert d'entraînement entre les deux tâches ne serait pas possible.** A notre connaissance, seul Lane et al. (2010) montrent qu'un entraînement attentionnel dans une tâche d'exploration visuelle permet d'obtenir les mêmes effets qu'un entraînement saccadique. Ils retrouvent en effet une diminution du temps de recherche visuelle, mais qui ne se généralise pas à la lecture.

Pour résumer, l'entraînement saccadique de l'exploration visuelle met surtout en exergue une **réorganisation des mouvements des yeux** qui induit une diminution du temps de recherche, une meilleure détection de cible dans le champ visuel aveugle et de meilleures performances dans les questionnaires et tâche de la vie quotidienne (Zihl, 1995a; Kerhoff, 1994). De part la grande diversité des méthodes, il n'existe pas de consensus précis sur le type d'entraînement. Toutefois, deux éléments sont à retenir : 1) la **spécificité de l'entraînement avec matériel approprié** 2) **le type de tâche** choisie. Effectivement ce dernier point est abordé par Zangemeister et al. (1995) qui précisent que suivant la tâche, les consignes ne vont pas être les mêmes. Par exemple : rechercher une cible parmi des distracteurs mettrait en jeu des mécanismes cognitifs, de hauts niveaux, qui répondent à un but précis : trouver la cible. En revanche, explorer simplement une image mettrait en jeu des mécanismes plus automatiques et inconscients puisque les mouvements des yeux ne sont pas effectués dans un but précis, ils se laissent « guider par l'image ». Suivant la consigne donc, les mécanismes engagés ne sont pas les mêmes et doivent être pris en compte dans la rééducation (voir paragraphe ci-dessous, dans le cas d'autres lésions cérébrales). Enfin, il nous semble que pour mesurer objectivement l'efficacité d'un entraînement, la mesure des mouvements oculaires semble de nouveau indispensable.

b. Dans la lecture

Paradoxalement, même s'il est plus facile pour les patients de compenser spontanément leur déficit dans des tâches d'exploration visuelle, plutôt que dans leur activité de lecture (Zihl, 2000), peu d'études se sont intéressées à la rééducation des troubles de lecture dans l'HLH.

Kerkhoff et al. (1992) et Zihl (1995b) sont les premiers à avoir entrepris cette démarche. Zihl (1995b) montre que le nombre de sessions d'entraînement est différent suivant le côté de l'amputation visuelle. L'entraînement saccadique consistait à **forcer les patients** à regarder la fin d'un mot (pour les HLH droits) ou le début d'un mot (pour les HLH gauches) avant de le lire. Cette méthode assez contraignante permet néanmoins d'obtenir des performances avoisinant celles des sujets contrôles, tant sur la vitesse de lecture que sur le nombre d'erreur (au nombre de 0 après entraînement). De telles performances sont possibles après 11 semaines d'entraînement en moyenne pour les HLH gauches, tandis qu'il en fallait le double pour les HLH droits ! Là encore, les performances restent stables lors de la visite à long terme. A l'inverse, Kerkhoff et al., (1992) entraînent leurs sujets jusqu'à ce qu'ils atteignent une « performance plateau » (pouvant aller jusqu'à 50 sessions). La nouveauté du protocole de ces auteurs est d'utiliser des mots simples défilant sur l'écran de gauche à droite, avec augmentation de la rapidité du défilement des mots au fur et à mesure de l'entraînement. Les paramètres de vitesse de lecture et d'erreurs sont tous les deux améliorés cela même après 22 mois en moyenne. En plus de cela, les auteurs constatent une diminution des fixations qui semble être responsable de la diminution du temps de lecture. A nouveau dans ces deux études, il semblerait que le matériel utilisé pour la rééducation soit spécifique.

D'autres études montrent qu'il n'y a pas forcément besoin de mot pour rééduquer la lecture. Schuett et al. (2008b) par exemple comparent l'efficacité d'un matériel « non-texte » (chiffres arabes) avec un matériel « texte » dans la rééducation de la lecture, tandis que d'autres utilisent des points qui s'allument successivement sur un écran, le patient ayant pour consigne de les suivre (Han et al., 2004; Kapoor et al., 2004; Ciuffreda et al., 2006). Même si ces études ne proposent pas du vocabulaire pour rééduquer la lecture, les saccades effectuées sur ce matériel **miment les saccades normalement effectuées en lecture**, sans en faire intervenir les mécanismes cognitifs comme la compréhension du texte : il s'agit uniquement de comportements oculomoteurs purs de lecture (Ciuffreda et al., 2006). Il s'avère que l'efficacité de ces traitements est comparable à celle retrouvée après entraînement avec un matériel texte.

3.2 Techniques Bottom-up

Toutes ces techniques de rééducation requièrent une certaine assiduité de la part des patients. L'entraînement saccadique bien qu'efficace (même sur le long terme) demande tout de même des prises en charge pouvant aller jusqu'à 6 mois. Assez longues, elles sollicitent aussi un **effort cognitif** important de la part des patients. Ces derniers doivent sans cesse penser à effectuer de grandes saccades vers leur champ visuel aveugle afin d'optimiser leur recherche visuelle et la lecture. Ces méthodes qui se classent dans la catégorie « **top-down** » font donc intervenir des mécanismes conscients et non-automatiques. Par contre, il se peut que certains patients aient des lésions supplémentaires que celles du cortex strié, pouvant altérer les capacités cognitives et attentionnelles. Cela peut facilement limiter l'application de ces méthodes top-down. Depuis peu, des chercheurs ont contourné ce problème potentiel en développant des techniques « **bottom-up** » qui, par principe, se basent sur des mécanismes de plus bas niveaux. Elles font donc intervenir des mécanismes plus inconscients et automatiques, requérant moins d'efforts cognitifs de la part des patients.

Bien que la naissance de ces techniques remonte à quelques décennies, dans le cadre de rééducation de la lecture (Kerkhoff et al., 1992) c'est seulement depuis peu qu'elles se développent et démontrent des résultats très intéressants sur le plan rééducatif. La première étude contrôlée ayant montré des résultats intéressants a été établie par Spitzyna et al. (2007). Cette étude, réalisée chez des patients HLH droits souffrant d'alexie hémianopsique, compare l'efficacité d'un entraînement avec des textes qui défilent de droite à gauche (créant ainsi un **nystagmus optocinétique**) avec une thérapie contrôle dans laquelle les patients sont soumis à une tâche de saccade volontaire vers l'hémichamp aveugle. A la suite de ces deux entraînements, ils testent la vitesse de lecture sur des textes statiques et montrent que seules les séances d'entraînement avec le texte défilant améliorent de 18% la vitesse de la lecture consécutivement à une augmentation des saccades oculaires. Même si ce pourcentage reste modeste par rapport à l'amélioration de 50% dans l'étude de kerkhoff (1992) et de 38% dans l'étude de Zihl (1995b), il apparaît difficile de dire que cette méthode bottom-up est moins favorable puisque la méthodologie et les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes. Nous remarquons cependant que l'expérience contrôle utilisée dans cette expérience n'est peut être pas la tâche la plus efficace

pour contrôler la spécificité du traitement, puisque nous l'avons vu, un entraînement saccadique de l'exploration visuelle ne transfère pas à des tâches de lecture (Schuett et al., 2012). Plutôt que d'essayer d'entraîner spécifiquement une tâche au détriment d'une autre, **il serait intéressant de trouver un type de rééducation potentiellement généralisable sur les deux tâches à la fois.**

C'est le cas des prochaines études que nous allons aborder qui sont tirées des travaux réalisés par une équipe italienne. Celle-ci propose de combiner deux modalités sensorielles (auditive et visuelle) lors de l'entraînement : c'est **l'entraînement audio-visuel**. Ces études se basent sur le principe qu'une modalité préservée (auditive), peut se répercuter sur la modalité altérée (visuelle) à condition que la présentation des deux types de stimuli coïncide au niveau spatial et temporel (Stein and Meredith, 1993). Cela est possible grâce à l'intégration des modalités auditive et visuelle au niveau du colliculus supérieur. Rappelons-nous que cette structure fait partie de la voie finale du circuit saccadique et reste préservée chez les patients HLH. Ainsi, cette équipe démontre chez les sujets contrôles (Frassinetti et al., 2002b) et chez les patients négligents (Frassinetti et al., 2002a) qu'après entraînement audio-visuel il y a une diminution du temps de détection d'une cible si les deux stimuli sensoriels sont présentés en même temps et au même endroit. Des expériences contrôles ont permis de démontrer l'obtention de meilleurs résultats avec l'entraînement bimodal plutôt qu'avec l'entraînement unimodal (visuel ou auditif). Dans une autre étude, ils répliquent ces résultats chez les patients hémianopsiques, après 2h d'entraînement bimodal sur deux jours consécutifs avec entraînement plus prononcé pour le champ visuel aveugle. Par contre dès que les patients présentent une négligence associée à leur déficit du champ visuel, les résultats ne sont pas probants (Frassinetti et al., 2005).

L'efficacité de cette technique ne semble plus à démontrer. En plus, lorsque cet entraînement est prolongé à 4h par jour sur 2 semaines, la diminution du temps de détection des stimuli retrouvée immédiatement après l'entraînement persiste à 1 mois, et **semble se généraliser au système oculomoteur** : ils observent une diminution du temps de recherche en testant l'exploration visuelle et des erreurs moins fréquentes lors de la lecture de mot simples. Le plus étonnant dans tout cela est la présence et la stabilité du transfert de cet entraînement à 1 mois sur les activités de la vie quotidienne (Bolognini et al., 2005). Afin de vérifier si les effets

durent à plus long terme et s'il y a changement des patterns oculomoteurs après entraînement, une étude plus récente a été réalisée en 2009 (Passamonti et al., 2009). Dans cette étude, les auteurs optent pour des textes de 330 syllabes, plus écologiques que les mots simples, afin de tester le transfert de l'entraînement sur la lecture. Les mesures à long terme se font à 3 mois et à 1 an en comparaison avec des performances de sujets contrôles. Les résultats sont encore plus séduisants puisque les auteurs démontrent une amélioration des performances quasiment comparables à celles de sujets contrôles, avec une persistance des effets non seulement à 3 mois, mais également à **1 an après l'entraînement bimodal**. Seuls les HLH droits montrent des patterns différents des sujets contrôles et HLH gauches, dans la lecture uniquement. Toutes ces études ont été réalisées sur des patients avec HLH chronique (lésion au-delà de 5 mois), mais elles sont aussi efficaces sur des patients souffrant d'HLH aiguë puisqu'elle semble accélérer la mise en place de comportements oculomoteurs optimaux (Keller and Lefin-Rank, 2010).

Nous terminerons cette partie en abordant une étude très récente réalisée par (Jacquin-Courtois et al., 2013a). Les auteurs proposent de tester l'effet et la spécificité d'une **nouvelle méthode compensatoire « ramp-step »** basée sur un entraînement non spécifique des mouvements des yeux. Ce nouveau protocole consiste à présenter aux patients HLH et aux sujets contrôles une cible en mouvement sur un écran (mouvement de poursuite « ramp ») puis, une fois arrivée au centre de l'écran, de la faire sauter à une position ou une autre suivant les essais (mouvement saccadique « step »). La consigne était de suivre dans un premier temps cette cible et faire un mouvement de saccade pour trouver cette même cible, après le saut. L'entraînement se faisait du côté hémianopique : ainsi pour un patient HLH droit, le mouvement de poursuite et le saut s'effectuait vers la droite. Les 2 principaux objectifs de cette étude étaient 1) de voir si cet entraînement de seulement 30 minutes induisait une amélioration sur une tâche d'exploration visuelle; 2) de tester la spécificité de cet entraînement en rajoutant un test d'exploration visuelle rapide (tâche de pop-out où les propriétés de la cible diffèrent suffisamment du reste de la scène visuelle pour être rapidement identifiées) et un test de lecture. Les résultats montrent une diminution du temps de recherche visuelle pour la tâche d'exploration de scène naturelle (en présence de la cible) illustrant une efficacité de l'entraînement sur ce type de tâche. Là encore, il s'agit d'un entraînement spécifique puisqu'aucune amélioration n'est trouvée ni pour la tâche de Pop-out, ni pour la

tâche de lecture. Les mouvements des yeux et les performances en visite de suivi n'ont pas été testés.

Ce résultat très prometteur mérite une attention tout particulière, puisque seulement **30 minutes d'entraînement sont nécessaires pour obtenir des résultats**, sans que cela nécessite un coût cognitif important de la part des patients et un aménagement particulier de leur emploi du temps. Idéalement, les acteurs de la recherche clinique devraient tenir compte, à l'avenir, de ces critères mais aussi chercher à **1) élargir cette amélioration à d'autres types de tâches telles que la lecture 2) et maintenir cette amélioration à long terme.**

Tout en gardant cette idée en tête et à l'aide d'un travail d'équipe regroupant plusieurs chercheurs et ingénieurs de notre laboratoire, nous avons essayé de développer un nouveau protocole de rééducation basé sur ces principes. Plusieurs arguments nous ont permis de croire en cette nouvelle méthode potentiellement rééducative. Au vu de ce que nous venons de décrire dans cette partie dédiée à la recherche clinique dans l'HLH ainsi que dans la partie de l'adaptation saccadique, nous proposons une méthode de rééducation basée sur les mécanismes d'adaptation saccadique, dans une tâche d'anti-saccades. Plusieurs arguments nous permettent de justifier ce choix :

Pourquoi choisir les anti-saccades ?

1. Suite à l'amputation du champ visuel, nous sommes obligé de **stimuler le champ visuel sain afin d'agir sur le champ visuel aveugle.**
2. L'adaptation des AS ayant déjà été démontré chez les sujets contrôles, ce protocole semble être **bon candidat comme nouveau protocole de rééducation.**

Pourquoi choisir l'adaptation saccadique ?

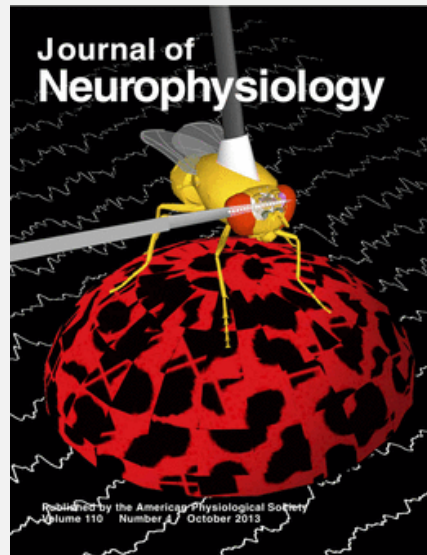
1. Les patients présentant des saccades plus courtes dans l'hémichamp aveugle, et l'adaptation saccadique étant possible en augmentation d'amplitude, ce paradigme semble être bon un bon moyen **d'augmenter la taille de ces saccades en direction de l'hémichamp aveugle.**

2. La mise en jeu des mécanismes de **plasticité cérébrale**, étant inconscients et automatiques, permettrait d'éviter un coût cognitif trop important pour les patients.
3. S'agissant d'un **entraînement non spécifique impliquant le colliculus supérieur, une structure importante dans la production de toutes les catégories de saccades**, nous permet d'espérer une généralisation à d'autres types de tâches (cf. étude sur l'entraînement audio-visuel) avec d'éventuels effets à long terme.
4. Le transfert aux autres types de tâches pourrait être favorisé par le transfert d'adaptation entre différents types de saccades. Ici, les AS faisant partie de la catégorie des saccades volontaires, devraient transférer aux saccades d'exploration et de lecture, également de nature volontaire.

ARTICLE 1

Adaptation of scanning saccades co-occurs in different coordinate systems

– In revision in Journal of Neurophysiology –



Authors

Delphine Lévy-Bencheton^{1,2}, Denis Pélisson^{1,2}, Muriel Panouillères^{1,2}, Christian Urquizar¹, Caroline Tilikete^{1,2,3}, Laure Pisella^{1,2}

Affiliations

¹CRNL INSERM U1028 CNRS UMR5292, Team ImpAct, Bron, F-69676, France

²Lyon I University, Lyon, F-69373, France

³Hospices Civils de Lyon, Neuro-Ophthalmology unit, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, F-69677, France

Introduction à l'article 1 : L'adaptation des saccades d'exploration se déroule selon plusieurs référentiels.

Le premier article que nous proposons de présenter traite des cadres de références dans l'adaptation saccadique. Comme discuté dans notre chapitre 3 (partie « Cadres de références ») il existe plusieurs référentiels permettant à notre cerveau de coder la position d'un objet dans l'espace. Dans les études sur la vision ou les mouvements des yeux, il est bien admis que ce codage se déroule selon un référentiel rétinotopique. Cela est également démontré dans le domaine de l'adaptation saccadique : plusieurs études montrent qu'après avoir adapté des saccades dans une direction (par exemple vers la droite), l'adaptation n'affecte pas les saccades exécutées dans la direction opposée (vers la gauche). Ces études indiquent donc que l'adaptation saccadique est unidirectionnelle ou spécifique au vecteur adapté, en faveur de l'hypothèse d'une adaptation dans un référentiel rétinotopique. Zimmermann et al. (2011) parviennent cependant à illustrer, grâce à un paradigme ingénieux, que l'adaptation peut se dérouler selon un codage non-rétinotopique centré sur une position absolue de l'espace (*spatiotopique*). Ils adaptent en augmentation d'amplitude des saccades d'exploration exécutées vers la droite et testent des saccades double-step mémorisées (avec remapping) dans les deux directions, toutes dirigées vers la même « position adaptée ». Les résultats montrent une diminution de l'amplitude des saccades réalisées vers la gauche après adaptation. Au moyen d'expériences contrôlées dissociant l'alignement initial des référentiels (rétinotopique et centré sur la tête) ils avancent que le codage se déroule selon un référentiel spatiotopique. Néanmoins, un point mérite d'être éclairci : leurs expériences ayant été réalisées sur ordinateur, le cadre de l'écran aurait pu servir de repères externes. Cela peut potentiellement changer l'interprétation des résultats des auteurs en faveur d'un référentiel allocentrique. Nous avons investigué cette question en testant 9 sujets selon le paradigme de Zimmermann et al., en comparant une condition effectuée dans le noir total excluant toute référence visuelle (condition Sans Cadre) avec une condition recréant leur environnement à l'aide d'un cadre lumineux (condition Cadre). A la suite de cette expérience, deux autres expériences, induisant comme l'expérience 1 une adaptation en augmentation d'amplitude des saccades d'exploration, ont été réalisées. L'expérience 2 a testé l'effet de cette adaptation sur des saccades mémorisées simples, et l'expérience 3 l'effet de l'adaptation sur des saccades visuellement-guidées, avec pour chacune une condition avec cadre et une condition sans cadre. En contrastant les conditions Cadre et Sans Cadre, l'expérience 1 révèle un codage de type allocentrique, l'expérience 2 un codage centré sur le corps et enfin l'expérience 3 révèle le codage classiquement retrouvé dans l'adaptation saccadique (rétinotopique). Nous concluons qu'une seule et même procédure d'adaptation saccadique (saccades d'exploration en augmentation d'amplitude) révèle un codage en parallèle dans différents référentiels et que c'est la nature des tâches saccadiques réalisées après adaptation qui détermine lequel de ces référentiels est révélé.

ABSTRACT

Saccadic adaptation is known to be unidirectional, i.e. does not transfer between oppositely-directed saccades, and is therefore believed to occur in retinotopic coordinates. Interestingly, a recent study in human healthy subjects revealed that after an adaptive increase of scanning saccades performed in the rightward direction, the endpoint of both leftward and rightward double-step memory-guided saccades shifted, as if the visual target was re-localized in space (Zimmerman et al., 2011). However, as the computer screen provided a visual frame, this study could not definitively conclude whether this non-retinotopic adaptation took place in spatiotopic coordinates. Here, we reproduced the same adaptation paradigm of rightward scanning saccades using target LEDs in the dark with and without a visual frame, and tested different saccades before and after adaptation. With double-step memory-guided saccades, we reproduced the transfer of adaptation to leftward saccades with the visual frame but not without, in agreement with adaptation in allocentric coordinates. In contrast, when testing single-step memory-guided saccades, adaptation transferred to leftward saccades both with and without visual frame. Finally, with single-step visually-guided saccades, the results reproduced the classical unidirectional pattern of amplitude change, revealing an adaptation in retinotopic coordinates. Together, these experiments indicate that the same procedure of saccadic adaptation modifies oculomotor signals in parallel in multiple reference frames which can be revealed by the use of different saccade tasks in post-adaptation.

Keywords: scanning saccades, memory-guided saccades, visually-guided, remapping, reference frame

INTRODUCTION

Ocular saccades are fast and accurate eye movements allowing us to visually explore our environment. With growing, aging, or simply tiredness, saccades can become inaccurate, i.e. their size tends to decrease. Mechanisms of saccadic adaptation, based on neural plasticity, help to maintain saccade accuracy. In the laboratory, saccadic adaptation can be studied non-invasively by systematically shifting a visual target at saccade onset (McLaughlin 1967). By repeating this error, plasticity mechanisms come into play to adjust progressively the size of the saccade.

Experimental induction of saccadic adaptation is a good means to study cerebral plasticity but also the sensorimotor transformation processes leading to saccades (Hopp and Fuchs 2004; Tian et al. 2009; Iwamoto and Kaku 2010; Pélisson et al. 2010; Prsa and Thier 2011). Testing whether adaptation of a given saccade can also change saccades (transfer of adaptation) with other spatial or temporal characteristics (size, direction, initial position, delay of initiation...) can decipher the frame of reference (or coordinate system) in which saccadic signals are encoded. Indeed, adaptation should transfer only if the tested saccade shares common coordinates within a given reference frame with the adapted saccade. Most of such transfer studies concluded that saccadic adaptation is vector specific in *retinotopic* coordinates (Miller et al. 1981; Semmlow et al. 1989; Frens and van Opstal 1994; Deubel 1995; Albano 1996; Wallman and Fuchs 1998; Noto et al. 1999; Alahyane et al. 2007, 2008; Collins et al. 2007; Rolfs et al. 2010; Havermann et al. 2011) by demonstrating that 1) adaptation of rightward saccades transfers to saccades of the same direction (rightward) even with different (oblique) orientations, and does not transfer to leftward saccades (adaptation is unidirectional); 2) the amount of transfer depends on the level of overlap in amplitude and orientation between the tested saccade vector and the adapted saccade vector (retinotopic “adaptation field”), in other words, adaptation of a single saccade transfers to similar retinotopic saccades throughout the entire visual field (nevertheless, a slight effect of starting eye position has been shown by a larger transfer when adaptation is made in central than in eccentric head-centered regions: Havermann et al. 2011); 3) for tested saccades launched from the same starting position as the adapted saccade but with different saccadic amplitudes and orientations, the amount of transfer gradually decreases as saccade endpoint moves away from the adapted saccade endpoint, interpreted as

the center of a so-called retinotopic “adaptation field” (Frens and van Opstal 1994). Note however that another interpretation of this partial transfer of adaptation to saccades with a different amplitude or orientation is that the more the retinotopic vector of tested saccades is varied without changing their initial position, the more their endpoint moves away from the adapted absolute location in space, which could be interpreted as the center of a spatiotopic or body-centered (head or trunk-centered) rather than retinotopic, adaptation field. This interpretation has not, to our knowledge, been discussed in previous studies, but is consistent with reports that similar retinotopic vectors can be adapted differently in the same session of adaptation depending on their head-centered initial positions: inward and outward adaptation can be simultaneously applied to saccades executed in the same direction but from different orbital starting positions, whether their amplitude differed (Watanabe et al. 2000) or was identical (Shelhamer and Clendaniel 2002; Alahyane and Pélisson 2004; Tian and Zee 2010). However the authors of these studies did not refute the hypothesis that adaptation unfolds in a retinotopic reference frame but rather proposed that eye position at saccade onset or at saccade endpoint is a contextual factor which can modulate the retinocentrally-coded adaptive changes of oculomotor signals.

In contrast, two recent studies have demonstrated that saccadic adaptation can under certain conditions take place in a non-retinotopic reference frame (Zimmermann et al. 2011; Zimmermann 2013). A particularity of their experimental design is that they tested the transfer of saccadic adaptation to saccades of opposite direction but ending at the same absolute location in space. The authors tested whether outward adaptation of rightward scanning saccades generated toward a single target location (at the center of the computer screen) transferred to double-step memory-guided saccades aiming at the same spatial location from various starting positions in the right or in the left visual field. They observed an amplitude increase of rightward memory-guided saccades, corresponding to the expected transfer of outward adaptation of scanning saccades to saccades performed in the same direction, but critically they also demonstrated an amplitude decrease of leftward memory-guided saccades (i.e. in the direction opposite to the adapted saccade). In addition they compared different head positions and showed that adaptation transferred only to saccades aiming the same absolute location in space as the adapted saccades, independently of the head position. As a consequence

they ruled out that their adaptation occurred in head-centered reference frame and proposed instead that it occurred in a *spatiotopic* reference frame, as if all double-step memory-guided saccades (leftward and rightward) aimed at a common goal which was re-localized in space (shifted rightward) after saccadic adaptation.

This modification of leftward saccades by adaptation of rightward scanning saccades is certainly a demonstration that adaptation can occur in a reference frame other than retinotopic. However, to conclude that adaptation occurred in spatiotopic reference frame, three issues remained to be tested. 1) The visible borders of the computer screen used to present the visual targets could have provided visual frame allowing subjects to localize the target in an allocentric reference frame (visual coding with respect to other stable visual landmarks in space: Bridgeman et al. 1997; Rossetti 1998). In addition, the double-step memory-guided saccades which were used in the pre- and post-adaptation phases to measure the adaptation transfer represent a particular type of saccades 2) in terms of “retino-spatial dissonance” (Heide et al. 1995, Figure 1) and 3) in terms of timing of saccade initiation relative to target presentation. Indeed, in this double-step memory-guided saccade task, two visual targets are presented while the eyes are at fixation and two sequential saccades have to be guided to these targets. The first saccade can be guided based on the retinotopic vector of the first target. However, the second saccade must be guided to the memorized location of the second target which disappeared before the first saccade onset. This memorized information cannot simply be the retinotopic vector of the second target because of the “retino-spatial dissonance” (Heide et al. 1995) introduced by the movement of the eyes during the first saccade. Instead, the second saccade must take into account the first saccadic displacement and subtract it from the memorized retinotopic location of the second target – a process called *remapping* of vectorial retinotopic information (Figure 1, Gnadt and Andersen 1988; Goldberg and Bruce 1990; Goldberg et al. 1990; Colby et al. 1995; Heide et al. 1995). Alternatively, accurate saccades in such double-step memory-guided tasks might be achieved based on a non-retinotopic coding of the second target location (Hallett and Lightstone 1976; Mays and Sparks 1980) that could be spatiotopic, head- or trunk-centered, or, if visual frame is provided, allocentric. Concerning the timing of saccade target, in the double-step memory-guided task performed by Zimmermann et al. (2011) the second target was presented first and with a long duration (1000 msec). Zimmermann (2013) performed a “follow-up” study in which he proposed that

the coordinate system of saccadic adaptation depends on the saccade target encoding duration. Indeed, his results confirmed adaptation in a non-retinotopic reference frame only for long target duration (500 ms) but unidirectional adaptation (retinotopic reference frame) for short target duration (50 ms).

In the present study, we addressed these three issues of the influence of frame, remapping and timing on the reference frame of saccadic planning and adaptation. By reproducing the Zimmermann et al. (2011) experiment with LEDs in the dark either in absence or in presence of a visual frame, experiment 1 allowed us to dissociate between the spatiotopic (as proposed by Zimmermann et al. 2011) and the allocentric reference frames. If adaptation occurred in spatiotopic reference frame, the decrease of leftward saccades should be observed both in presence and in absence of visual frame, whereas the allocentric coding would only occur when a visual frame is provided. By testing the transfer of the same adaptation procedure of rightward scanning saccades as in Zimmermann et al. (2011) toward single-step memory-guided saccades, again both with and without visual frame, experiment 2 tested the reference frame of saccadic adaptation with memory-guided saccades in absence of “retino-spatial dissonance” (Heide et al. 1995). Finally, by testing the transfer of the same adaptation procedure as in Zimmermann et al. (2011) toward visually-guided single-step saccades with long target encoding duration, we tested whether saccadic adaptation can still occur in non-retinotopic reference frame when visual target information is available at the time of saccade planning, again both with and without visual frame. Note that the three experiments all use the same adaptation procedure but differ in the saccade tasks used in pre- and post-adaptation phases to test the reference frame of saccadic adaptation.

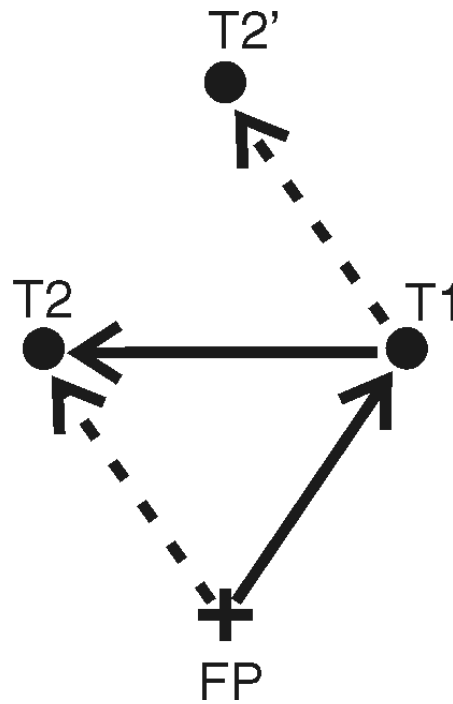


Figure 1: Example of a double-step stimulus with the two targets T1 and T2 being presented while the gaze is directed to a central fixation point (FP) and target T2 being extinguished before the first saccade. The instruction is to saccade sequentially toward T1 and then toward the memorized location of T2. The motor vector of the first saccade fits the retinal vector of the first target ($FP \rightarrow T1$) but the motor vector of the second saccade ($T1 \rightarrow T2$) is different from the retinal vector of the second target ($FP \rightarrow T2$ or $T1 \rightarrow T2'$). However, in this condition, the saccade toward T2 is achieved correctly both in humans and in animals. To account for this observation, it has been postulated that *remapping* mechanisms allow the oculo-motor system to update the retinal vector $FP \rightarrow T2$ by the eye displacement during the first saccade $FP \rightarrow T1$. (Adapted from Heide and Kömpf 1997)

MATERIAL AND METHODS

Participants

Nine healthy volunteers (4 males and 5 females, mean age 31) with normal or corrected-to-normal vision performed both experiments 1 and 2, and 5 other participants (2 males and 3 females, mean age 34) volunteered for experiment 3. Written informed consent was obtained from all participants. Experiments were conducted in conformity with the declaration of Helsinki.

Experimental set-up

Subjects sat in complete darkness with the head maintained with chin and fore-head rests. They were required to follow with the eyes visual targets (5 mm diameter, red or green LEDs) presented at different positions on a black panel located 70 cm in front of them (see Figure 2). Horizontal and vertical movements of the right eye were recorded by the Eyelink 1000 system (SR research) at 1000 Hz. Eye position was calibrated using a 9-point calibration window. A dim visual frame was provided by thin neon tubes (6 mm thick) forming a $40^\circ \times 30^\circ$ rectangle surrounding the LEDs panel. Each of the three experiments was performed twice by subjects, either with the neon tubes OFF in complete darkness (No Frame condition) or with the neon tubes ON (Frame condition), in random order.

Adaptation trials

Experimental procedure for adaptation trials was the same for the three experiments, and was based on Zimmermann et al. (2011)'s procedure (Figure 2 & 3). Red LEDs were used as targets for this procedure. Subjects were required to perform a scanning saccades task, starting from a fixation point (FP1) located to the left and bottom of the panel (*x position*: -10° ; *y position*: -10°). Eight hundred msec after FP1, two targets appeared simultaneously: T1-r (r for "rightward" saccades) located above FP1 (-10° ; 0°) and T2 to the right of T1-r at the center of the panel (0° ; 0°). Subject had to perform in a self-paced manner first a vertical saccade toward T1-r and second a rightward scanning saccade from T1-r to T2 (Figure 3). As soon as the saccade toward T2 passed 3° , T1-r and FP1 were both turned off, while T2 remained visible for the rest of the trial. During the 20 first trials (baseline) T2 remained at its initial location throughout the trial, whereas for the 180 following trials T2 jumped 4° outward during the rightward scanning saccade (T2' on Figure 2). Anticipatory eye movements or saccades executed simultaneously with a blink were detected on-line by the software and in such cases, all three LEDs were extinguished and the trial was cancelled.

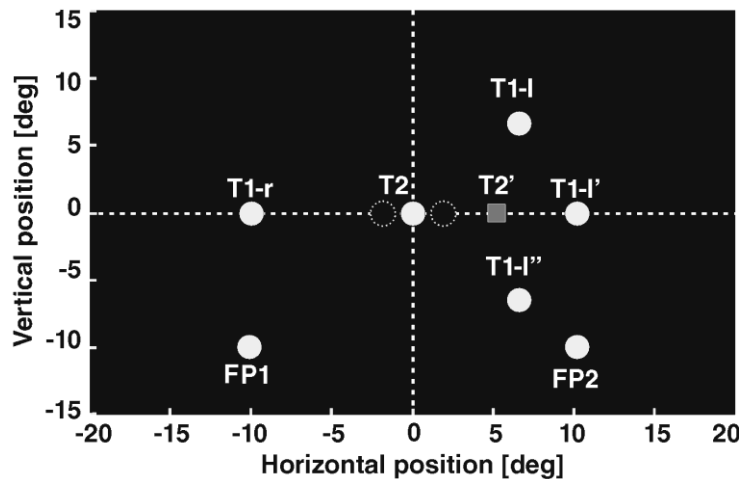


Figure 2: Schematic view of the panel of LEDs used as visual fixation points and targets. For adaptation trials, only the left part of the panel was used: subjects had to look initially at the location of fixation point FP1 and then to sequentially perform saccades first toward T1-r and second toward T2. T2' (gray square) represents the position of the displaced target (4° outward intra-saccadic jump). **Pre- and post-adaptation trials.** In the double-step memory-guided saccades (experiment 1), the fixation point was located at FP1 and FP2 for rightward trials and leftward trials, respectively. Target T2 was presented while subjects kept fixation on FP, and upon FP extinction target T1 was presented for 400 msec, signaling subjects to perform a saccade toward T1 and from there another saccade toward the remembered location of T2. For rightward trials, subjects performed saccades first between FP1 and T1-r and second from T1-r to T2 (or at one of its jittered positions $\pm 1^\circ$ from center: dotted circles); for leftward trials, subjects performed saccades from FP2 to either T1-l, T1-l' and T1-l'' and then from there to T2. In the single-step memory-guided saccades (experiment 2) and visually-guided saccades (experiment 3), the fixation point was located at T1-r for rightward trials and at T1-l, T1-l' or T1-l'' for leftward trials, and subjects had to perform a saccade from there, respectively, to the remembered or still visible location of target T2 (or at one of its jittered positions).

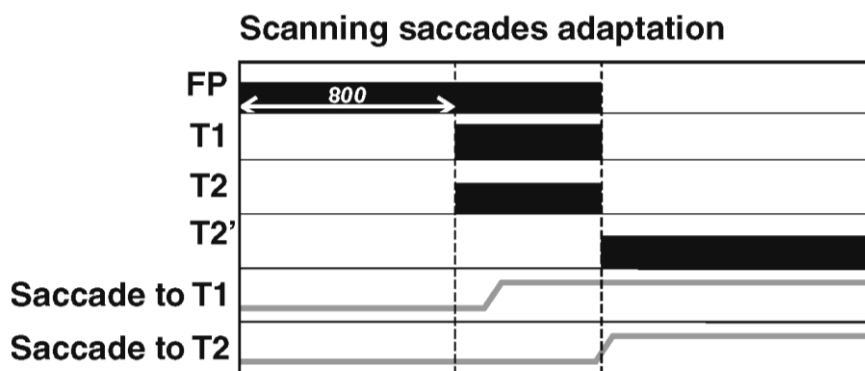


Figure 3: Time-course of a saccadic adaptation trial. Subject started each trial by fixating the fixation point (FP). After 800 msec T1 and T2 appeared simultaneously and subject was required to perform at his/her own pace first a vertical saccade toward T1, and second a horizontal saccade toward T2. As soon as this second saccade was detected (position threshold of 3 deg), both FP and T1 were turned off and T2 jumped 4° outward (i.e. T2 replaced by T2'). T2' remained visible for the rest of the trial.

Pre- and Post-adaptation trials

In all three experiments, each pre- and post-adaptation phase contained 48 trials based on Zimmermann et al. (2011)'s procedure and, as in this previous study, the post-adaptation trials were randomly intermingled with 96 additional adaptation trials to maintain adaptation. Because of this mix of two saccades tasks in post-adaptation, we used red LEDs for scanning saccade trials, and green LEDs for double-step memory-guided, single-step memory- and visually-guided saccade trials. As in adaptation trials, in case of anticipatory eye movements or blinks, all LEDs were immediately extinguished and the trial was cancelled.

Experiment 1: double-step memory-guided saccades task

The experimental procedure was modified from Zimmermann et al. (2011) (Figure 2 & 4A). Subject was required to perform double-step memory-guided saccades where the second saccade was directed either leftward or rightward in different trials (henceforth called leftward and rightward trials, respectively). Leftward and rightward trials were randomly presented. In rightward trials, the double-saccade sequence started from FP1 (-10° ; -10°) whereas in leftward trials, it started from FP2 ($+10^{\circ}$; -10°). Subject had to fixate FP until it was extinguished. After a random period following FP onset (1300 or 1500 msec), T2 was presented for 1000 msec at the center of the panel or at a jittered position located horizontally at -1° or $+1^{\circ}$ from the center to avoid any stereotyped eye movements and subject was asked to memorize T2 position while still fixating the FP. One hundred msec after T2 offset, FP disappeared and simultaneously T1 appeared for 400 msec at one of 4 positions: one position for rightward trials (T1-r; -10° ; 0°) and three different positions for leftward trials (T1-l: $+7.07^{\circ}$; $+7.07^{\circ}$; T1-l': $+10^{\circ}$; 0° ; and T1-l'': $+7.07^{\circ}$; -7.07°) (Figure 2). This replacement of FP by T1 signaled subject to perform a saccade toward T1, and the extinction of T1 was the go signal (triangle in Figure 4A) to perform the second saccade toward the remembered position of T2. There were 48 trials in pre- and post-adaptation with 96 adaptation trials intermingled within the post-adaptation phase.

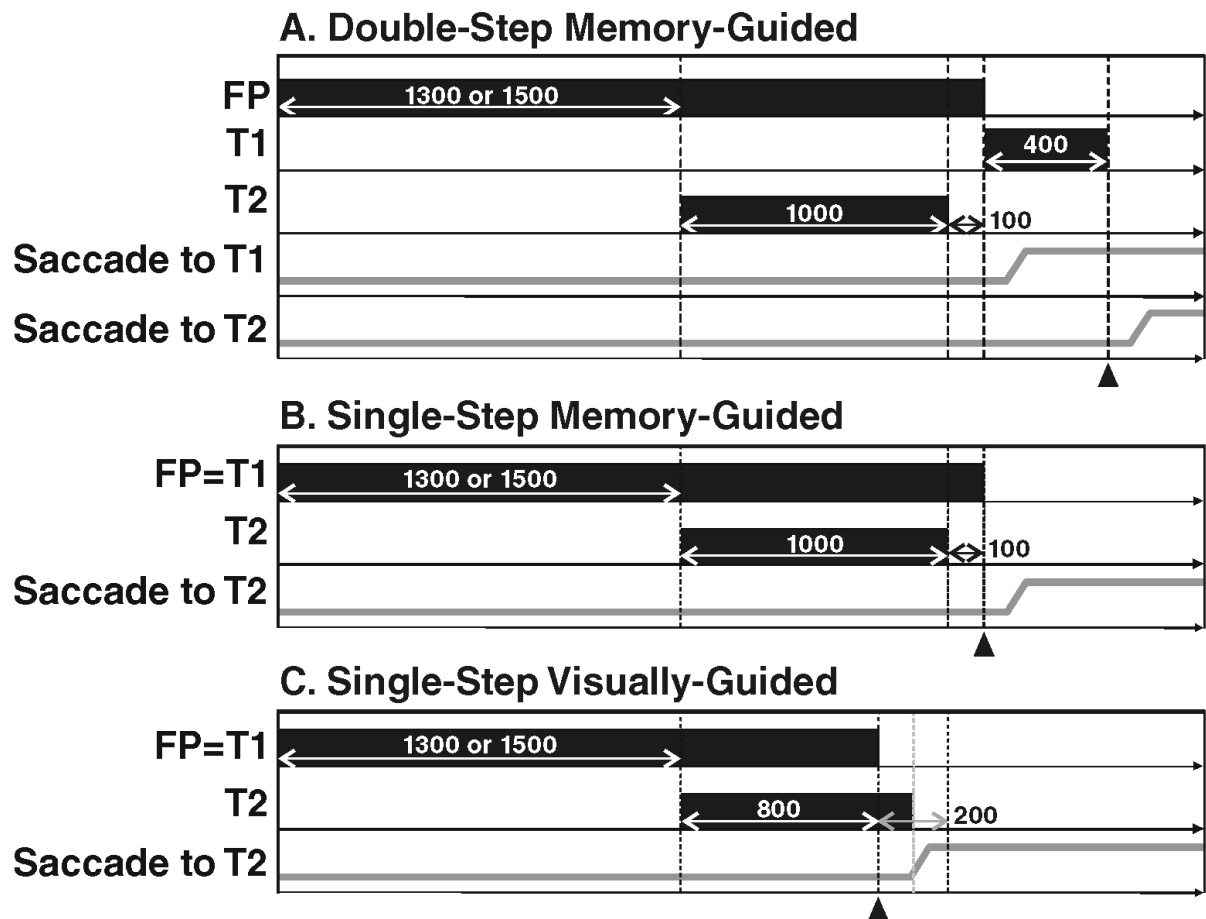


Figure 4: Time-course of pre- and post-adaptation trials. For all three tasks, the go signal for the saccade used to measure the transfer of adaptation is the extinction of T1 (indicated by a black triangle). **A: Double-step Memory-Guided task (experiment 1).** Subject started each trial by looking at the fixation point (FP) and then executed two saccades: first toward T1 and then toward the remembered position of T2 (jittered as in Zimmermann et al. 2011). T2 was presented for 1000 msec, overlapping with the fixation point presentation (FP). After the extinction of T2, the first saccade started during T1 presentation duration. The go-signal to execute the second saccade was the extinction of T1. **B: Single-Step Memory-Guided task (experiment 2) and C: Single-Step Visually-Guided task (experiment 3).** Each trial started with a fixation on T1. For the single-step memory-guided saccades (B), T2 was presented for 1000 msec, overlapping with presentation of T1. The extinction of T1 represented the go-signal for executing a rightward or leftward saccade toward the remembered position of T2. T1 was turned off 100 msec after T2 offset, and trials with saccades executed before T1 extinction were considered as anticipation and were cancelled. For the single-step visually-guided saccades (C), the go-signal was also the extinction of T1. T2 was presented for a minimum duration of 800 msec (i.e. until extinction of T1) increased by a variable duration corresponding to the saccade latency limited to 200 msec.

Experiment 2: single-step memory-guided saccades task

Subject had to perform single-step memory-guided saccades starting directly from one of the four positions where the first target was presented in experiment 1 (T1-r for rightward trials or T1-l, T1-l', T1-l'' for leftward trials, Figure 2). Rightward and leftward trials were randomly presented. Target T2 (or its jittered position) was presented after a variable delay (1300 or 1500 msec) and remained on for a fixed duration of 1000 msec (Figure 4B). Then, the subject was required to memorize the position of T2 while still fixating T1. The go-signal (triangle in Figure 4B) to look at the remembered position of T2 was the extinction of T1-r or T1-l, T1-l', T1-l'', which occurred 100 msec after the extinction of T2. The subjects performed 48 trials in pre- and post-adaptation with 96 adaptation trials intermingled within the post-adaptation phase.

Experiment 3: single-step visually-guided saccades task

Each trial started as in experiment 2 (single-step memory-guided task) except that target T2 was still present at the time of extinction of T1-r or T1-l, T1-l', T1-l'' (Figure 2) which was the go-signal (triangle in Figure 4C) to perform a single-step visually-guided saccade toward the visible target T2 (or its jittered position). Target T2 was extinguished at saccade onset. Thus, T2 was presented for a total period including a fixed duration of 800 msec (i.e. until T1 offset) and a variable duration corresponding to the saccade latency limited to 200 msec (Figure 4C). Subject had to perform the visually-guided saccade immediately when T1 disappeared. Trials in which saccades were elicited before extinction of T1 (anticipation) were cancelled. Subjects performed 48 trials in pre- and post-adaptation with 96 adaptation trials intermingled within the post-adaptation phase.

Off-line data analysis

Vertical and horizontal movements of the right eye were analyzed off-line with a program developed in the laboratory under Matlab version 7.8 (Mathworks, MA., U.S.A.). Trials with a blink or an erroneous movement, i.e. guided directly toward T2, were suppressed (from 1% to 4.58% of adaptation trials and from 2% to 4% of pre-post trials over all conditions and experiments). Saccades were automatically detected based on an eye velocity threshold of 90°/s. All markers were checked

manually by the experimenter. Actual vertical and horizontal saccade amplitude was calculated as the difference between the final and initial eye positions.

Adaptation trials: The desired amplitude of scanning saccade was calculated as the difference between the target position (T2) and the initial saccade position. The gain of each primary saccade was calculated as the ratio between the actual and desired saccade amplitudes. Median saccade gains of the 20 first trials (baseline) and of the 20 last trials of the adaptation block were computed for each subject and compared statistically by paired Student t-tests in each condition (Frame / No Frame) and each experiment (double-step memory-guided task/ single-step memory-guided task/ single-step visually-guided task).

Pre and post-adaptation trials: The mean amplitude of the rightward saccades triggered from T1-r to T2 and of the leftward saccades triggered from T1-l, T1-l' and T1-l'' to T2 was calculated separately in the pre- and the post-adaptation phases. These amplitudes were corrected according to the jittered T2 positions. For each experiment, we performed a two-way repeated measures ANOVA on the horizontal amplitude of leftward saccades with Phase (Pre- / Post-adaptation) and Condition (Frame / No Frame) as dependent factors and the Starting Location (T1-l, T1-l' and T1-l'') as predictive independent factor.

Statistical analyses were performed with the STATISTICA 9 software (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). Significant level was set at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Experiment 1: double-step memory-guided saccade task

The objective of this experiment was to determine whether the decrease of leftward saccades after outward adaptation of rightward scanning saccades reported by Zimmermann et al. (2011) (Frame condition) can also be observed in full darkness (No Frame condition), thereby testing if the adapted target is coded in allocentric or spatiotopic coordinates.

First of all, we show that our procedure led to a significant adaptation of rightward scanning saccades. Indeed the gain of these saccades progressively increases over adaptation trials (Figure 5), leading to significant differences between the 20 baseline

trials (B0 in Figure 5) and the 20 last trials of adaptation both in the Frame and in the No frame conditions [Paired-t-tests: $t(8)=6.63$, $p=0.0001$; $t(8)=7.05$, $p=0.000107$ respectively]. Figure 5 also shows that the gain of rightward scanning saccades remained high during the post-adaptation phase.

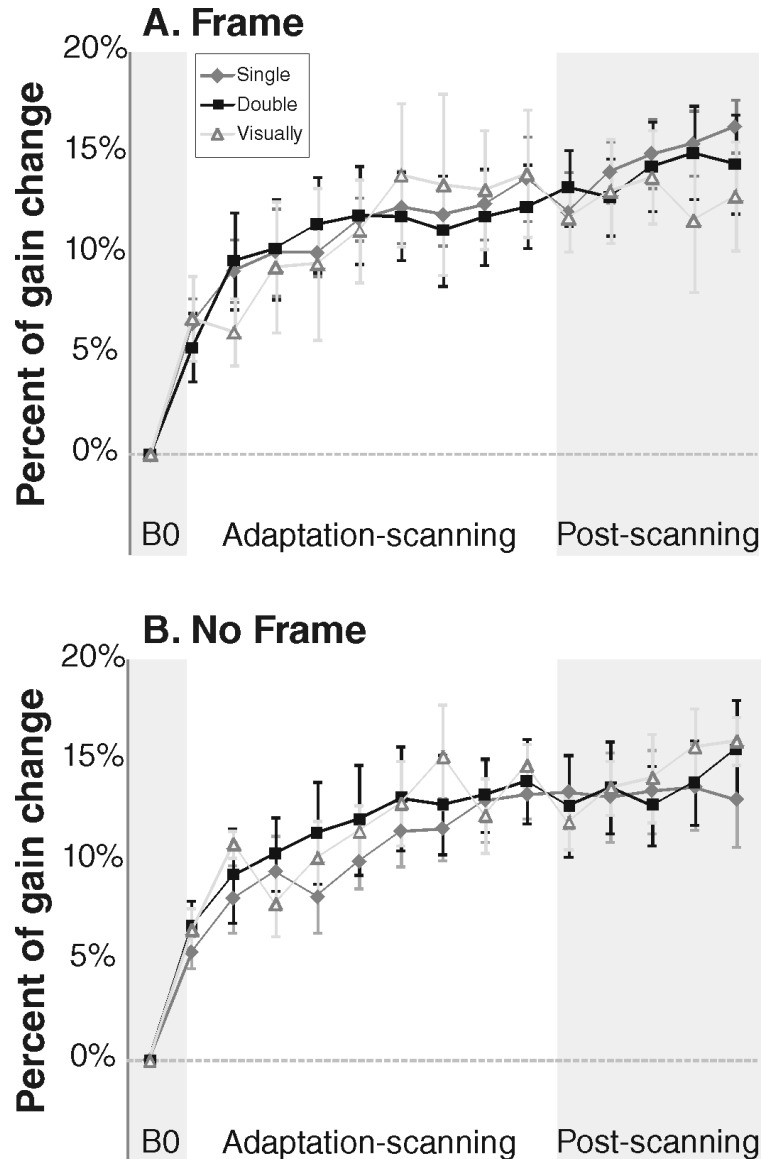
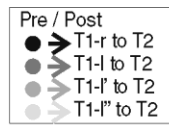


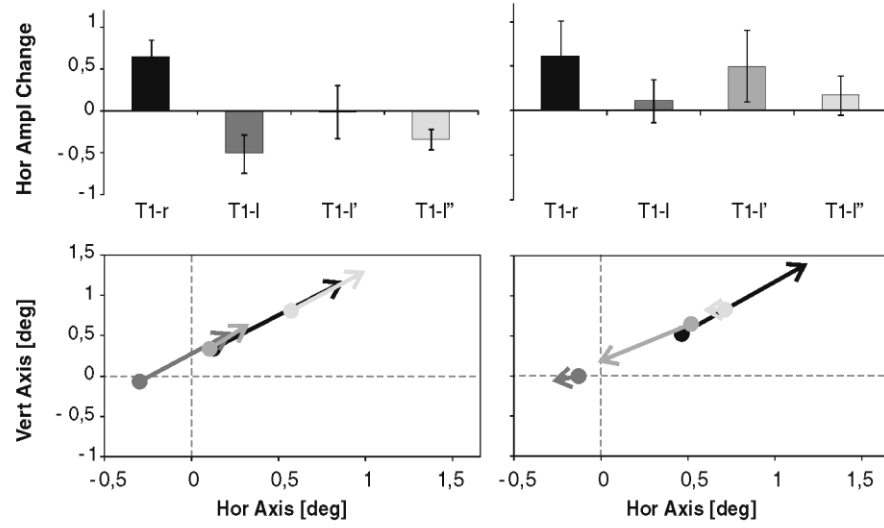
Figure 5: Gain change of rightward scanning saccades over the course of the different blocks of trials. The median gain was computed for each subject over blocks of 20 trials (or 16 trials for the last block of the post-scanning phase) and averaged across subjects. Plots show for the Frame condition (**A**) and the No Frame condition (**B**), the resulting mean values (and standard error) separately for each experiment: Double-step memory-guided (\blacksquare), single-step memory-guided (\blacklozenge) and single-step visually-guided (\blacktriangle). B0 represents the 20 first baseline trials without any jump. Adaptation-scanning represents the 180 trials where the target jumped 4° outward during scanning saccades. Post-scanning represents the scanning saccade adaptation trials during the post-adaptation phase.



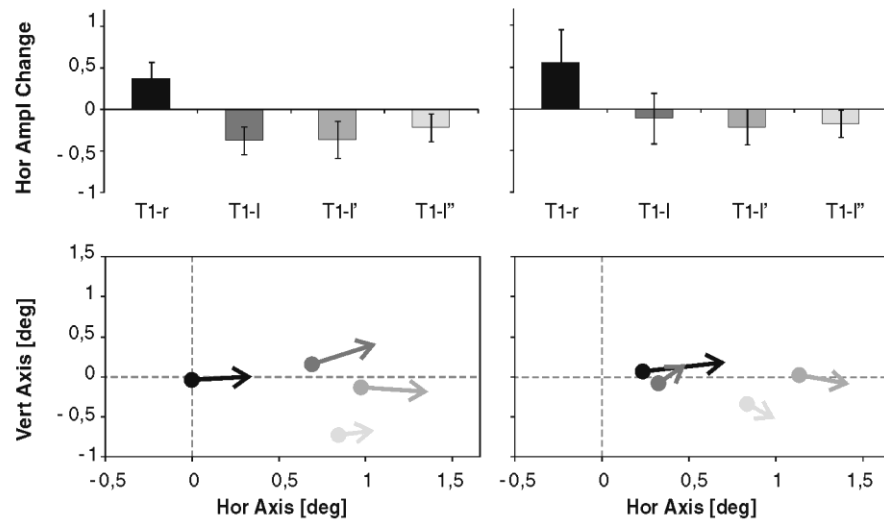
Frame

No Frame

A.



B.



C.

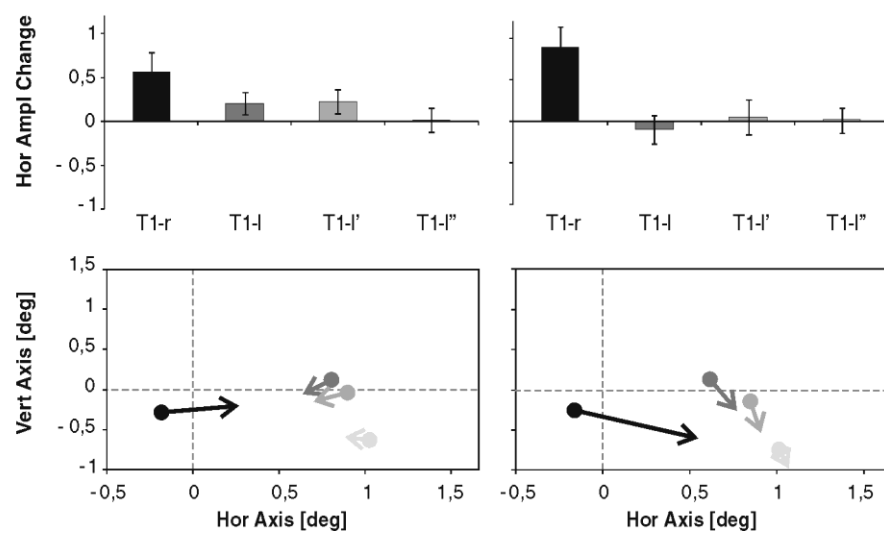


Figure 6: Changes of horizontal amplitude (upper row: Hor Ampl Change) and of 2-dimensional landing positions (lower row) between post-adaptation and pre-adaptation phases in the Frame (left panels) and No Frame (right panels) conditions for **Double-step memory-guided saccades** in experiment 1 (A), for **Single-step memory-guided saccades** in experiment 2 (B) and for **Single-step visually-guided saccades** in experiment 3 (C). *Upper row:* the black column represents the horizontal amplitude change of saccades in the adapted direction (rightward), and the three grey columns represent the horizontal amplitude changes of leftward saccades separately from the three starting locations. Error bars represent standard errors. *Lower row:* pre- (circles) and post-adaptation (end of arrows) landing positions are represented for rightward saccades in black and leftward saccades in grey. The intersection of horizontal and vertical dotted lines represents the position of T2 before jump during adaptation phase.

Then, we compared the horizontal amplitude of leftward double-step memory-guided saccades measured before and after adaptation of rightward scanning saccades. Two-ways repeated measures ANOVA revealed a significant interaction between the two following factors: Phase (Pre vs Post-adaptation) \times Condition (Frame vs No Frame) [$F(1,24)=9.33$; $p=0.005$]. There was also a main effect of Starting Location on saccade horizontal amplitude [$F(2,24)=30.83$, $p<0.001$], which could be logically accounted for by the difference of target horizontal eccentricity between saccades starting from T1-l / T1-l' and saccades starting from T1-l' (see Figure 2). However, this Starting Location factor did not interact with other factors [$ps>0.51$]. Post-hoc LSD Fisher tests revealed that the Phase \times Condition interaction was related to a significant decrease of leftward saccade amplitude after adaptation when a frame was provided [$p=0.006$], but not in the No Frame condition [$p=0.18$] (Figure 6A).

Thus in the Frame condition, the decrease of leftward saccades observed after outward adaptation of rightward scanning saccades replicates the previous finding of Zimmermann et al. (2011) in a similar condition where a visual frame was available. However, the lack of decrease of leftward saccades we observed in the No Frame condition leads to a different interpretation from that of Zimmermann et al. (2011). Indeed, the hypothesis of a spatiotopic coding of the adapted target location would predict a transfer to leftward saccades even in the absence of a visual reference frame. We rather conclude that the double-step memory-guided saccades revealed an allocentric coding of the adapted target when a visual frame is provided. In the No Frame condition where such visual information is unavailable, this allocentric coding cannot take place and a retinotopic coding is instead evidenced by the lack of

modification of leftward double-step memory-guided saccades. Yet, a spatiotopic coding could have been expected in such case. Indeed, as explained in the Introduction, the second saccade in a double-step memory-guided task cannot be guided based on the direct visuo-motor transformation of the retinal vector generated by T2 presentation (see Figure 1). Instead, the planning of this second saccade must either be performed in non-retinotopic coordinates (Hallett and Lightstone 1976; Mays and Sparks 1980) or result from a remapping process consisting in a vector subtraction between the initial retinotopic vector of target T2 and the motor vector of the first saccade (Munuera et al. 2009; Quaia et al. 2010). Thus, we can ask if the retinotopic coding revealed in the No Frame condition of experiment 1 depends on the presence of a remapping process and if it would be possible to reveal a spatiotopic coding of the target by using single-step memory-guided saccades which do not require remapping. This will be tested in the next experiment.

Experiment 2: single-step memory-guided saccade task

The second main question of our study was whether the double-step memory-guided saccade task used in experiment 1 is responsible for the use of a specific reference frame for the coding of the location of T2.

To test this hypothesis, we designed a second experiment (experiment 2) in which the effects of the same adaptation of scanning saccades as in experiment 1 were tested with single-step memory-guided saccades which do not require remapping, all other parameters being comparable to those in experiment 1 (notably the timing of T2 presentation). The effect of visual frame was also tested by comparing a Frame condition to a No Frame condition. Note that the critical comparison between experiments 1 and 2 will rely on the No Frame condition because spatiotopic coding and allocentric coding cannot be distinguished in the Frame condition. If the remapping process in experiment 1 forced the use of a retinotopic coding, we expect to reveal in experiment 2 a spatiotopic coding of T2 location when no visual frame is provided.

The results first show, as in experiment 1, that the adaptation procedure led to a significant increase of the gain of rightward scanning saccades in the last 20 adaptation trials as compared to the first 20 trials (baseline), both in the Frame and in the No Frame conditions [$t(8)=6.65$, $p=0.000162$; $t(8)=11.48$, $p=0.000003$,

respectively]. Further, the scanning saccades gain remained elevated during the whole post-adaptation phase (Figure 5).

The two-ways repeated measures ANOVA performed on the amplitude of leftward single-step memory-guided saccades revealed a main effect of Phase [$F(1,24)=6.62$, $p=0.01$] without any significant interaction between the Phase and the Condition factors [$F(1,26)=0.99$, $p=0.34$]. This suggests similar and significant changes of amplitude of leftward saccades in the post-adaptation phase relative to the pre-adaptation phase in both Frame and No Frame conditions. Indeed, as shown in Figure 6B, the amplitude of leftward single-step saccades decreased in both conditions. This decrease did not depend on target eccentricity, as indicated by the absence of significant interaction between the Starting Location factor and other factors [$ps>0.13$]. However, as in experiment 1, there was a main effect of the Starting Location [$F(1,24)=15.63$, $p<0.0001$] which can again be accounted for by the difference of target horizontal eccentricity between saccades starting from T1-l / T1-l' and saccades starting from T1-l' (see Figure 2). To conclude, these results indicate a non-retinotopic coding of target location independently of the presence of a visual frame.

The decrease of leftward single-step memory-guided saccades after adaptation of rightward scanning saccades, without any frame effect, is in agreement with a spatiotopic adaptation. The fact that this spatiotopic reference frame was not found in experiment 1 strongly suggests that the double-step and the single-step memory-guided saccade tasks used in experiments 1 and 2, respectively, rely on planning processes occurring in different reference frames.

In these two experiments, T2 was presented for 1 sec. Zimmermann (2013) recently suggested that a long target duration is a crucial factor for the use of a spatiotopic coding. Allocentric coding, which has been revealed in conditions where movement onset is delayed after target presentation (Rossetti 1998, Rossetti and Pisella 2002), also needs time to develop. However, another crucial factor for the use of either allocentric or spatiotopic coordinates could be the absence of the visual target when memory-guided saccades are triggered. We hypothesized that visually-guided saccades might be encoded in retinotopic reference frame, irrespective of target presentation duration. This was tested in experiment 3.

Experiment 3: single-step visually-guided saccades task

In experiments 1 and 2, the go-signal (extinction of target T1) triggering the saccades toward target T2 occurred after the extinction of target T2 (see Figure 4). As a consequence, saccades toward T2 were executed only after some delay following T2 extinction (> 240 msec on average for experiment 2, see Table 1). These saccades were therefore considered as memory-guided, and not visually-guided. In order to test whether non-retinotopic reference frame may be disclosed for visually-guided saccades, we ran a last experiment (experiment 3) in which the effect of the same outward adaptation of rightward scanning saccades was tested on single-step visually-guided saccades triggered after long target duration. Thus, contrary to experiment 2, the go-signal (extinction of T1 position) occurred after 800 msec of target T2 presentation while target T2 remained visible for an additional maximum duration of 200 msec (see Figure 4C). Saccade onset was detected on-line such that saccades anticipating the go-signal and saccades occurring with a latency shorter than 200 msec triggered the immediate extinction of target T2 to avoid de-adaptation. The former were cancelled from the analysis. The duration of target T2 presentation (between 800 and 1000 msec) was similar as in experiments 1 and 2, allowing the subjects to build up non-retinotopic representation of the target location (Zimmerman 2013), but the delay to initiate the saccade after target T2 extinction was short (< 50 msec on average, see Table 1). If we observe a non-retinotopic reference frame in this third experiment, it would mean that only the duration of target presentation matters, due to a sluggish build-up of the non-retinotopic representation (Zimmerman 2013). If instead we observe the regular retinotopic reference frame of adaptation in this last experiment, it would indicate that non-retinotopic coordinates are used only when target 1) has been presented for a long duration (Zimmermann 2013) and 2) has been extinguished for longer than 50 msec, i.e. the saccade is not visually-guided.

We first checked that, as in experiments 1 and 2, the adaptation procedure led to a significant increase of rightward scanning saccade gain (Figure 5). Indeed, we observed, both in the Frame and in the No Frame conditions, a significant increase of the scanning saccades gain in the last block as compared to the baseline [$t(4)=4.07$, $p=0.015$; $t(4)=3.34$, $p=0.029$, respectively]. In addition, this gain change persisted during the post-adaptation phase, as in previous experiments.

	Experiment 2 FRAME	Experiment 2 NO FRAME	Experiment 3 FRAME	Experiment 3 NO FRAME
Pre-adaptation	216	254	22	23
Post-adaptation	236	272	20	35

Table 1: Median of the delays between saccade onset and T2 extinction (in msec), averaged over all subjects, in experiments 2 and 3.

Two-ways repeated measures ANOVA performed on the horizontal amplitude of leftward single-step visually-guided saccades measured before and after adaptation revealed a main effect only of the Starting Location factor [$F(1,12)=67.48$, $p<0.0001$], which as in experiments 1 and 2 can be explained by different target horizontal eccentricities, but no significant effect of Condition and Phase [Condition $F(1,12)=0.04$, $p=0.83$; Phase $F(1,12)=0.83$, $p=0.37$] and no interaction between Condition and Phase [$F(1,12)=2.41$, $p=0.14$]. Indeed, as shown in Figure 6C, the amplitude of leftward single-step saccades did not change between pre- and post-phases, in both Frame and No Frame conditions. This lack of amplitude change did not depend on target eccentricity, as indicated by the absence of significant interaction between the Starting Location factor and the other factors [$ps>0.52$].

The lack of change of leftward saccades observed following adaptation of rightward scanning saccades is in agreement with the classical retinotopic unidirectional adaptation.

GENERAL DISCUSSION

This series of experiments testing the transfer of outward adaptation of rightward scanning saccades provide three main results (summary on Figure 7). Experiment 1 showed that the amplitude decrease of leftward double-step memory-guided saccades in the post-adaptation phase (demonstrated by Zimmerman et al. 2011) depended on the presence of a visual frame, revealing adaptation in a non-retinotopic, allocentric reference frame. Experiment 2 however showed a visual frame-independent decrease of leftward single-step memory-guided saccades, demonstrating that the same adaptation of rightward scanning saccades could this time take place in a non-retinotopic, spatiotopic reference frame. Finally, based on the visual frame-independent absence of amplitude change of leftward visually-

guided saccades, experiment 3 revealed the classical unidirectional adaptation in a retinotopic reference frame. Importantly, these three reference frames (allocentric, spatiotopic and retinotopic) have been observed for the exact same procedure of adaptation of scanning saccades, and only saccades performed in the pre- and post-adaptation differed between the three experiments. So this study demonstrates that this scanning saccades adaptation procedure leads to adaptive modifications of oculomotor signals in multiple reference frames in parallel and that the choice of the pre- and post-adaptation saccadic task determines which of these reference frames is revealed.

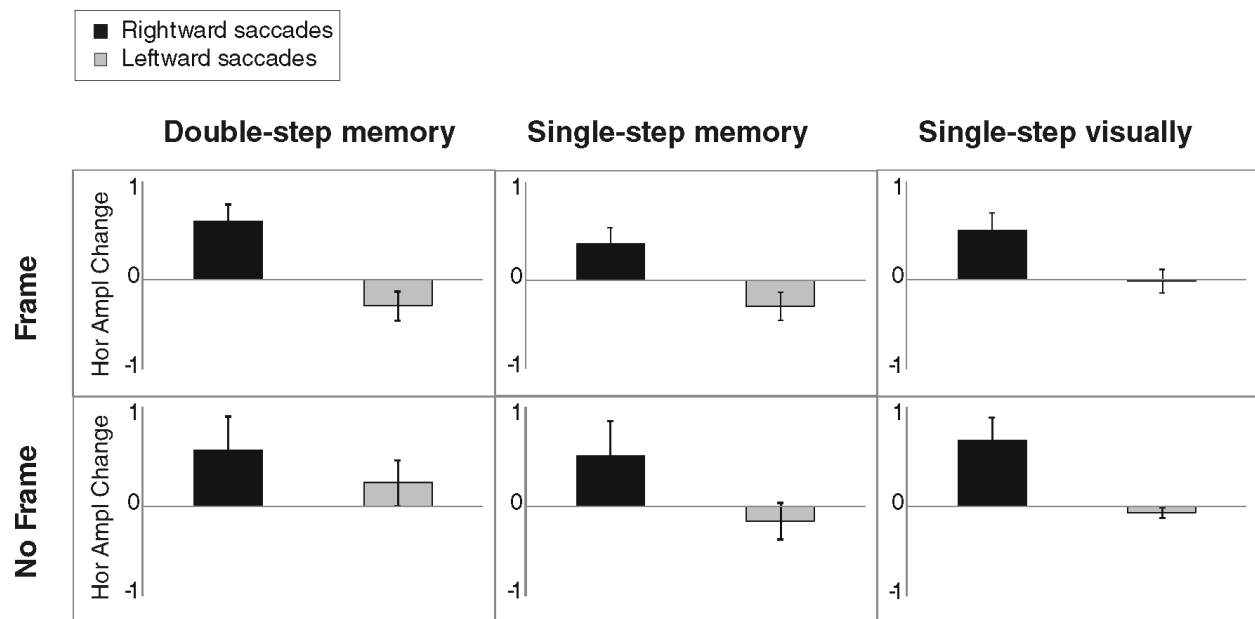


Figure 7: Summary of amplitude change for rightward and leftward saccades. These histograms represent the horizontal amplitude change (Hor Ampl Change) between post-adaptation and pre-adaptation phases in the Frame (upper row) and No Frame (lower row) conditions for **Double-step memory-guided saccades** (left panel, experiment 1), **Single-step memory-guided saccades** (middle panel, experiment 2) and for **Single-step visually-guided saccades** (right panel, experiment 3). Because there was no interaction between the three right starting locations and the Phase or Condition factors, we averaged the horizontal change of all leftward saccades. The black columns represent the horizontal amplitude change of saccades in the adapted direction (rightward), and the grey columns represent the mean horizontal amplitude change of leftward saccades. Error bars represent inter-individual standard errors.

We will now discuss the three following points. First, outward adaptation of scanning saccades acts in multiple reference frames in parallel. Second, what could be the non-retinotopic (allocentric, spatiotopic or body-centered) coordinates disclosed in

our study? Third, why non-retinotopic coordinates are not used for the planning of visually-guided saccades?

As already noticed in the Introduction, saccadic adaptation has been repeatedly reported to modify signals encoded in a retinotopic reference frame, explaining why adaptation of a saccade in one direction does not transfer to saccades executed in the opposite direction. This has been illustrated for different categories of saccades (voluntary and reactive) (Collins et al. 2007; Pélisson et al. 2010; Schnier et al. 2010). However, the paradigms used in these studies did not allow testing alternative reference frames, because the effect of adaptation was tested on saccades with varying amplitude and/or direction but which always begin at the same position as the adapted saccade. The only way to reveal a non-retinotopic reference frame is to test saccades toward the “adapted position” independently of their initial location and direction. Using this strategy, the studies by Zimmermann et al. (2011) and Zimmermann (2013) and our study collectively reveal that outward adaptation of rightward scanning saccades takes place in multiple reference frames (retinotopic and non-retinotopic) in parallel. This demonstration that saccadic adaptation processes may change signals simultaneously in different coordinate systems is consistent with recent studies which suggested that adaptation is not restricted to a single locus. In particular, the notion that voluntary saccades adaptation simultaneously acts upon different sensorimotor levels is supported by several studies (Gancarz and Grossberg 1999; Cotti et al. 2007, 2009; Zimmermann and Lappe 2009, 2011). In addition, recent neuroimaging studies have disclosed that several cortical and subcortical areas are simultaneously involved in saccadic adaptation, both in case of reactive saccades (Blurton et al. 2012; Gerardin et al. 2012) and of voluntary saccades (Gerardin et al. 2012). Thus given the recent literature, plastic modifications of different neural circuits in parallel appears as a general principle of saccadic adaptation.

Adaptation affected Single-step memory-guided saccades in a way (increase of rightward saccades amplitude and decrease of leftward saccades amplitude) which excludes the possibility of the sole use of retinotopic coordinates. It could be argued that this non-retinotopic coding corresponds to the spatiotopy proposed by Zimmermann et al. (2011). However, the definition of a spatiotopic reference frame needs first to be further discussed. Theoretically, spatiotopy is defined as a coding of

absolute locations in space, in “world-based coordinates” (Cavanagh et al. 2010). Practically, demonstrating such spatiotopy involves the exclusion of other well-known reference frames (body- or allo- centered). Along this line, Zimmermann et al. (2011) on the one hand, have tested and refuted the retinotopic and the craniotopic (head-centered) reference frames. However, this demonstration was provided in presence of visual frame such that, as shown in our experiment 1, the reference frame used in their experimental condition (double-step memory-guided saccades) was actually allocentric. Our experiment 2 on the other hand, showing that a non-retinotopic reference frame was used both with and without visual frames, allows us to exclude the use of allocentric reference frame for single-step memory-guided saccades adaptation. However, since we have not manipulated the head and the trunk locations in our experiments, we cannot rule out that these body parts serve as references for the non-retinotopic (body-centered) reference frames used in experiment 2. Whether the reference frame used in the No Frame condition of experiment 2 is spatiotopic or body-centered may be further addressed by comparing experiments 1 and 2.

It is difficult to understand why the non-retinotopic (spatiotopic or body-centered?) reference frame revealed in the No Frame condition of experiment 2 was not disclosed in experiment 1. This demonstrates that, contrary to single-step memory-guided saccades, double-step memory-guided saccades can be guided only based on retinotopic (in absence of visual frame) or allocentric (in presence of visual frame) coordinates. It is certainly related to the particularity of the double-step memory-guided task of experiment 1 which implies a retino-spatial dissonance (Figure 1). This dissonance can be solved either by a remapping process in retinotopic coordinates or by non-retinotopic coding (Hallett and Lightstone 1976, Mays and Sparks 1980). The remapping process provides the motor vector of the second saccade by updating the retinal location of T2 with an efference copy of the first saccade available before its onset, i.e a prediction of the eye displacement (Duhamel et al. 1992a, 1992b; Colby et al. 1995). Alternatively, all non-retinotopic reference frames can also provide the motor vector of the second saccade by shunting the retino-spatial dissonance. However, they use different signals with different time constraints. “World-centered” reference frames should be able to quickly provide the motor vector of the second saccade by coding first T2 and then T1 peripheral retinal locations directly when the eyes are at fixation, and by implementing their relative position. In particular, when a

visual frame is available, it can provide a reliable and easy common landmark for implementing this relative coding (allocentric coordinates). In contrast, non-retinotopic body-centered reference frames result from a sequential integration of body parts positional information to the initial retinotopic vector of T2: head-centered coordinates are computed by integrating the position of the eye in head, and trunk-centered coordinates may be further computed by integrating the position of the head with respect to the trunk. Importantly, the eye position signal involved at the start of this chain of coordinates transformation (Robinson 1975; Flanders et al. 1992; Jeannerod 1997; Colby 1998; Desmurget et al. 1998; Boussaoud and Bremmer 1999), and needed for the planning of the second saccade, is available only after completion of the first saccade, regardless of the source of extra-retinal information (proprioception of ocular muscles or brain stem tonic discharge).

So, in both experiments 1 and 2, during the (long) initial fixation, the possibility of comparison between eye and target T2 positions is similar: it can be computed in parallel both in retinotopic and in spatiotopic coordinates, and also in head-centered coordinates by integrating the starting eye position signal. In experiment 2, the eyes do not move and therefore both eye and T2 positions are still valid, in all reference frames, when the go-signal instructs the saccade to T2. Since the difference in paradigm parameters cannot explain why spatiotopic coordinates would have been used in experiment 2 and not in experiment 1, the planning in such a reference frame is not likely. In contrast, we will argue that a plan in head-centered coordinates could be used in experiment 2 but not in experiment 1. Indeed, in experiment 1, the intermediate saccade toward T1 may not have left enough time to re-integrate the new eye position signal (available only at the end of the first saccade) to the head-centered position of T2, before the second saccade onset. Therefore, in the No Frame condition of experiment 1, in absence of a valid eye position signal for head-centered coordinates and of visual frame for allocentric coordinates, the system is left with the predicted position of the eye on T1 (remapping process in retinotopic coordinates). We thus postulate that the temporal constraint of the double-step task forces the use of the only appropriate coding process in absence of visual frame, explaining why we found a retinotopic pattern in experiment 1 and not in experiment 2.

Finally, experiment 3 has shown that the presence of the visual target is another factor preventing the use of non-retinotopic reference frames. Zimmermann (2013) suggested that non-retinotopic coding occurs when target duration is long enough (i.e. target duration of 500 msec, as compared to 50 msec). We found here, with an even longer target duration (1000 msec), and regardless of the presence of a visual frame, that the retinotopic coding was used when saccades are visually guided (experiment 3 visual frame), whereas a non-retinotopic coding was used when saccades are memory-guided (experiment 2). Thus, in addition to the time necessary to encode the target in a non-retinotopic reference frame (Zimmermann 2013), another crucial factor is the type of saccade triggering: coding in a retinotopic reference frame seems to be the default mode for visually-guided saccades. This reinforces the distinction made by Hopp and Fuchs (2010) between visually-guided and non visually-guided saccades, with memory-guided saccades falling into the latter category. Also, this can explain why the hypothesis that adaptation unfolds in a retinotopic reference frame was until recently largely accepted (see Introduction), due to the strong emphasis of previous studies on visually-guided saccades.

CONCLUSION

In conclusion, the exact same adaptation can occur in three different reference frames (allocentric, body-centered and retinotopic), which are revealed by using different tasks during the pre- and post-adaptation phases. This means that these reference frames encode in parallel the necessary change in saccadic vectors according to their own metrics: either the encoding of a new target location in non-retinotopic coordinates or the encoding of a new correspondence between retinotopic and saccadic vectors.

Grants: This work was funded by “Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2010” (C Tilikete, principal investigator). This work was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Université de Lyon, within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR).

Disclosures: The authors declare no competing financial interests.

REFERENCES

- Alahyane N, Devauchelle A-D, Salemme R, Pélisson D.** Spatial transfer of adaptation of scanning voluntary saccades in humans. *Neuroreport* 19: 37–41, 2008.
- Alahyane N, Pélisson D.** Eye position specificity of saccadic adaptation. *Investigative ophthalmology & visual science* 45: 123–130, 2004.
- Alahyane N, Salemme R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pélisson D.** Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain research* 1135: 107–121, 2007.
- Albano JE.** Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res.* 36: 2087–2098, 1996.
- Blurton SP, Raabe M, Greenlee MW.** Differential cortical activation during saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* 107: 1738–1747, 2012.
- Boussaoud D, Bremmer F.** Gaze effects in the cerebral cortex: reference frames for space coding and action. *Exp Brain Res* 128: 170–180, 1999.
- Bridgeman B, Peery S, Anand S.** Interaction of cognitive and sensorimotor maps of visual space. *Percept Psychophys* 59: 456–469, 1997.
- Cavanagh P, Hunt AR, Afraz A, Rolfs M.** Visual stability based on remapping of attention pointers. *Trends Cogn. Sci.* 14: 147–153, 2010.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME.** Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cereb. Cortex* 5: 470–481, 1995.
- Colby CL.** Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron* 20: 15–24, 1998.
- Collins T, Doré-Mazars K, Lappe M.** Motor space structures perceptual space: Evidence from human saccadic adaptation. *Brain research* 1172: 32–39, 2007.

- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher J-L.** Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J. Neurophysiol.* 98: 602–612, 2007.
- Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pélisson D, Guillaume A.** Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *The Journal of physiology* 587: 127–138, 2009.
- Desmurget M, Pélisson D, Rossetti Y, Prablanc C.** From eye to hand: planning goal-directed movements. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 761–788, 1998.
- Deubel H.** Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res.* 35: 3529–3540, 1995.
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME.** The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255: 90–92, 1992a.
- Duhamel JR, Goldberg ME, Fitzgibbon EJ, Sirigu A, Grafman J.** Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. The importance of corollary discharge for accurate spatial behaviour. *Brain* 115: 1387–1402, 1992b.
- Frens MA, van Opstal AJ.** Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res* 100: 293–306, 1994.
- Gancarz G, Grossberg S.** A neural model of saccadic eye movement control explains task-specific adaptation. *Vision Research* 39: 3123–3143, 1999.
- Gerardin P, Miquée A, Urquizar C, Pélisson D.** Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *Neuroimage* 61: 1100–1112, 2012.
- Gnadt JW, Andersen RA.** Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res* 70: 216–220, 1988.

- Goldberg ME, Bruce CJ.** Primate frontal eye fields. III. Maintenance of a spatially accurate saccade signal. *J. Neurophysiol.* 64: 489–508, 1990.
- Goldberg ME, Colby CL, Duhamel JR.** Representation of visuomotor space in the parietal lobe of the monkey. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 55: 729–739, 1990.
- Hallett PE, Lightstone AD.** Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Research* 16: 107–114, 1976.
- Havermann K, Zimmermann E, Lappe M.** Eye position effects in saccadic adaptation. *Journal of neurophysiology* 106: 2536–2545, 2011.
- Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kömpf D.** Cortical control of double-step saccades: implications for spatial orientation. *Ann. Neurol.* 38: 739–748, 1995.
- Heide W, Kömpf D.** Specific parietal lobe contribution to spatial constancy across saccades. In: *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space* edited by Thier P, Karnath HO. Springer-Verlag, Heidelberg: 149-172, 1997
- Hopp JJ, Fuchs AF.** The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog. Neurobiol.* 72: 27–53, 2004.
- Hopp JJ, Fuchs AF.** Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp. Brain Res.* 144: 538–548, 2002.
- Iwamoto Y, Kaku Y.** Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp Brain Res* 204: 145–162, 2010.
- Jeannerod M.** The cognitive neuroscience of action. In: *Fundamentals of Cognitive Neuroscience*, edited by Farah MJ, Johnson MH, Blackwell Publishers, Oxford: UK, 1997
- Mays LE, Sparks DL.** Saccades are spatially, not retinocentrically, coded. *Science* 208: 1163–1165, 1980.
- McLaughlin S.** Parametric adjustment in saccadic eye movement. *Percept Psychophys* 2: 359–362, 1967.

- Miller JM, Anstis T, Templeton WB.** Saccadic plasticity: parametric adaptive control by retinal feedback. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7: 356–366, 1981.
- Munuera J, Morel P, Duhamel J-R, Deneve S.** Optimal sensorimotor control in eye movement sequences. *J. Neurosci.* 29: 3026–3035, 2009.
- Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF.** Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *Journal of Neurophysiology* 81: 2798–2813, 1999.
- Pélisson D, Alahyane N, Panouillères M, Tilikete C.** Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 1103-1120, 2010. .
- Prsa M, Thier P.** The role of the cerebellum in saccadic adaptation as a window into neural mechanisms of motor learning. *Eur. J. Neurosci.* 33: 2114–2128, 2011.
- Quaia C, Joiner WM, Fitzgibbon EJ, Optican LM, Smith MA.** Eye movement sequence generation in humans: Motor or goal updating? *J Vis* 10, 2010.
- Robinson DA.** Oculomotor control signals. In: *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications* (pp. 337–374), edited by Lennerstrand G, Bach-y-Rita P. B. Oxford: Pergamon Press, 1975
- Rolfs M, Knapen T, Cavanagh P.** Global saccadic adaptation. *Vision research* 50: 1882–1890, 2010.
- Rossetti Y.** Implicit short-lived motor representations of space in brain damaged and healthy subjects. *Conscious Cogn* 7: 520–558, 1998.
- Rossetti Y, Pisella L.** Several ‘vision for action’ systems: a guide to dissociating and integrating dorsal and ventral functions (Tutorial). In : *Attention and Performance XIX; Common mechanisms in perception and action.* (pp. 62-119), edited by Prinz W. Hommel B. Oxford Univ. Press, Oxford, 2002.
- Schnier F, Zimmermann E, Lappe M.** Adaptation and mislocalization fields for saccadic outward adaptation in humans. *Journal of Eye Movement Research* 3: 1–18, 2010.

- Semmlow JL, Gauthier GM, Vercher JL.** Mechanisms of short-term saccadic adaptation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15: 249–258, 1989.
- Shelhamer M, Clendaniel RA.** Context-specific adaptation of saccade gain. *Experimental brain research* 146: 441–450, 2002.
- Tian J, Ethier V, Shadmehr R, Fujita M, Zee DS.** Some perspectives on saccade adaptation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1164: 166–172, 2009.
- Tian J, Zee DS.** Context-specific saccadic adaptation in monkeys. *Vision Res.* 50: 2403–2410, 2010.
- Wallman J, Fuchs AF.** Saccadic gain modification: visual error drives motor adaptation. *Journal of Neurophysiology* 80: 2405–2416, 1998.
- Watanabe S, Noto CT, Fuchs AF.** Flexibility of saccade adaptation in the monkey: different gain states for saccades in the same direction. *Experimental brain research* 130: 169–176, 2000.
- Zimmermann E, Burr D, Morrone MC.** Spatiotopic Visual Maps Revealed by Saccadic Adaptation in Humans. *Current Biology* 21: 1380–1384, 2011.
- Zimmermann E, Lappe M.** Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J. Neurosci.* 29: 11055–11064, 2009.
- Zimmermann E, Lappe M.** Eye position effects in oculomotor plasticity and visual localization. *The Journal of Neuroscience* 31: 7341–7348, 2011.
- Zimmermann E.** The reference frames in saccade adaptation. *J. Neurophysiol.* 109: 1815–1823, 2013.

ARTICLE 2

Adaptation of saccadic sequences with and without remapping

– In preparation –

Authors

Delphine Lévy-Bencheton^{1,2}, Aarlenne Zein Khan^{1,3}, Denis Pelisson^{1,2}, Caroline Tilikete^{1,2,4}, Laure Pisella^{1,2}

Affiliations

¹CRNL INSERM U1028 CNRS UMR5292, Team ImpAct, Bron, F-69676, France

²Lyon I University, Lyon, F-69373, France

³Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, ON, Canada

⁴Hospices Civils de Lyon, Neuro-Ophthalmology unit, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, F-69677, France

Introduction à l'article 2 : Adaptation de cibles nécessitant un remapping pendant une tâche de saccades double-step.

Dans la vie quotidienne nous effectuons beaucoup plus fréquemment des séquences de saccades (pour rechercher une cible par exemple) plutôt que des saccades uniques permettant de diriger notre regard directement vers sa cible. En condition de laboratoire pourtant, les études ont privilégié les saccades uniques qui sont caractérisées par un alignement des vecteurs visuel et moteur, au détriment des séquences saccadiques dans lesquelles ces mêmes vecteurs peuvent être dissociés. Comment le cerveau réalise-t-il cette programmation complexe ? La réponse à cette question peut être trouvée au moyen d'un paradigme double-step nécessitant un remapping de la seconde cible. Dans ce cas, deux cibles sont flashées successivement avant le départ de la première saccade, codant ainsi deux vecteurs visuels lorsque l'œil est encore en position de fixation. Une fois la première saccade planifiée (alignement des vecteurs visuel et moteur) et exécutée, la nouvelle position de l'œil introduit une dissociation entre le vecteur visuel (initialement codé) de la deuxième saccade et le vecteur moteur (à effectuer) vers la seconde cible. Le vecteur visuel doit donc être remis à jour afin que la seconde saccade soit effectuée correctement. En utilisant l'adaptation saccadique, des études précédentes ont étudié le mécanisme de remapping par la capacité de la deuxième saccade à compenser les modifications de la première saccade induite par adaptation. Ainsi, des chercheurs ont pu mettre en évidence que la seconde saccade se base sur la position finale de l'œil sur la première cible pour programmer la seconde. En revanche, nous ne savons pas encore s'il est possible d'induire une adaptation de la seconde saccade dans cette condition de remapping (avec une dissociation des vecteurs visuel et moteur) et le cas échéant comment cela se produit. Afin de répondre à cette question, nous comparons dans ce travail (faisant l'objet de l'article 2) les résultats obtenus chez 8 sujets devant effectuer des séquences de deux saccades avec remapping (condition Remapping) et sans remapping (condition Double-step visuellement-guidée) dans des sessions séparées 1) d'adaptation saccadique en diminution d'amplitude, 2) d'adaptation en augmentation d'amplitude, et 3) de contrôle (sans-saut de cible). Les résultats ont mis en évidence une possibilité d'adapter les saccades remappées, aussi bien en condition de diminution que d'augmentation d'amplitude, sans que l'adaptation n'affecte la première saccade. De plus, les résultats montrent que contrairement à la supériorité bien connue (et que nous retrouvons en condition double-step) de l'adaptation en diminution d'amplitude par rapport à l'adaptation en augmentation d'amplitude, ces deux types d'adaptation sont équivalents en condition de remapping. En conclusion, cette étude démontre pour la première fois qu'il est possible d'adapter des saccades dont la planification nécessite un processus complexe de remapping, mais que les processus de plasticité sous-jacents semblent distincts des processus d'adaptation des saccades simples.

ABSTRACT

It is relatively easy to adapt visually-guided saccades; since the visual goal vector and the saccade vector coincide, the error is attributed to the difference between the saccade landing position and the target location and adjusted over a number of trials. However, it remains unknown whether and how adaptation can occur in the case of remapped saccades, such as during the classic double-step paradigm, where the vectors do not coincide and so the attribution of error is ambiguous.

Eight participants performed saccades sequences to two targets presented prior to first saccade onset. The second saccade target was either briefly re-illuminated (visually-guided paradigm) or not (remapping paradigm) upon first saccade offset. To drive adaptation, the second target was presented at a displaced (backward or forward jump) location at the end of the second saccade. A control condition consisting of no target jump was also performed for both paradigms. Pre- and post-adaptation trials were identical with no re-appearance of the target after the second saccade.

Across participants, there was no change in endpoints for the 1st saccade in the double-step sequence as a function of adaptation. For the 2nd saccade, there was a similar increase in gain (52% and 61% of target jump) for both the remapping and visually-guided conditions, whereas the gain decrease in the backward condition was much smaller for the remapping condition (41% vs. 94%). In other words, the percentage of gain change was similar between backward and forward adaptation for remapped saccades, while it was almost twice as much for backward compared to forward adaptation for visually-guided saccades. We conclude that while a remapped visual vector is adapted, the underlying mechanisms may differ from those of visually-guided saccades.

Keywords: saccade adaptation, updating, backward, forward, double-step, credit assignment

INTRODUCTION

Saccades are brief and fast eye movements that we use to sample our visual environment. We make four to five saccades every second toward peripheral visual targets and the accuracy of these saccades is maintained despite neural noise, bias and fatigue because of adaptation mechanisms.

In laboratory conditions, saccades planning and adaptation mechanisms are mostly studied using relatively simple experimental designs such as the classic saccadic adaptation paradigm where a peripherally presented target is systematically shifted during the saccade to it (McLaughlin, 1967; Hopp and Fuchs, 2004). Over a very short time-scale, plasticity mechanisms induce a durable change of saccade amplitude when the target is shifted backward or forward during the saccade (Hopp and Fuchs, 2004; Pélisson et al., 2010). A multitude of studies have shown convincing evidence that saccadic adaptation is driven by the predicted error rather than the retinal post-saccadic error (Herman et al., 2013; Bahcall and Kowler, 2000; Wong and Shelhamer, 2011; Collins and Wallman, 2012). This is supported by studies showing that participants rarely adapt fully to a target jump, particularly in forward adaptation conditions and that saccades will continue to adapt even when the retinal error is manipulated to be zero by placing the target at the fovea after the saccade (Henson, 1978; Robinson et al., 2003; Havermann and Lappe, 2010). Thus, it is suggested that the saccadic system desires a certain amount of undershoot to targets, and therefore maintains a certain amount of error by planning saccades that do not fully compensate for the eye-target distance, i.e. a certain amount of predicted error. Therefore adaptation occurs only when the observed error at the saccade landing position does not equal the predicted error. Moreover, it has been suggested that this drive to maintain a certain amount of undershoot is also responsible for the difference in adaptation between backward and forward target jumps; backward target jumps are more likely to lead to overshoots leading to greater adaptation compared to forward target jumps which simply lead to larger undershoots which are more acceptable. The calculation of this predicted error is relatively simple for single targets presented in the periphery. Because the target was viewed peripherally, its localization is relatively accurate, leading to a relatively accurate motor vector, resulting in relatively small variability around saccade landing positions for peripherally viewed targets. Thus the saccadic system can trust that the visual

information is accurate and the discrepancy between the predicted error and the actual error is attributed to an error in the saccade planning process, which is quickly modified until the predicted error is equal to the actual error.

However, this becomes much more complicated in more complex environments, where there are multiple targets of interest but only one can be fixated upon at a time. In this case, the retinal location of a potential visual target in the periphery may be held in memory during the execution of a first saccade to another target before being fixated upon. In this instance, the initial retinal vector and the motor vector to finally capture the target do not match. One of the mechanisms involved to maintain visual stability (even if the retinal location of a target changes at each new fixation, it is still considered to be the same target) and motor accuracy across imperfectly planned and executed series of saccades is visual remapping: the retinal location of the target is held in short-term memory and its location is updated with each saccade (see Wurtz, 2008 for a review). Remapping processes have been studied using the double-step saccade task (Hallett and Lightstone, 1976) which requires a sequence of two saccades to be made toward the locations of two targets presented in brief succession (**Fig 1A**). The saccade to the first target can be guided based on the retinal vector of T1 since the visual and motor vectors align. However, for the second saccade, the motor vector no longer matches with the visual vector. In order to correctly execute this second saccade, the motor vector of the first executed saccade has to be taken into account when planning the 2nd saccade (Munuera et al., 2009). Thus the 2nd saccade motor vector is calculated using the landing position of the first executed saccade and the remapped position of T2 and generally results in higher endpoint variability compared to peripherally viewed targets, presumably due to noisy remapping processes.

In this case, the predicted error at the end of the 2nd saccade is based on a motor vector calculated not from a peripherally viewed target but from a remapped target location. Therefore, if at the end of a sequence of two saccades, an error occurs (e.g. because of a backward or forward target jump of the 2nd saccade), and the actual error is not equal to the predicted error, does the system attribute this to an error in the saccade planning process or to imperfect remapping processes? If the system attributes the error more to imperfect remapping processes rather than saccade planning processes, then adaptation may occur to a lesser degree or not at all,

particularly since the observed error to the target is not consistent due to the large endpoint variability.

We compared adaptation in two versions of the double-step paradigm, a remapping task - where both targets were presented before the onset of the 1st saccade and a visually-guided task – where the 2nd target was re-presented after the 1st saccade, thus requiring no remapping. There were three conditions, 1) adaptation to a forward target jump, 2) adaptation to a backward target jump and 3) no target jump. We predicted that the greatest amount of adaption would occur in the visually-guided backward condition (**Fig 1B**), because the predicted error and the observed error would be highly different, i.e. in different directions and because the variability of saccade endpoints is small. In contrast, for the visually-guided forward condition, we expected smaller adaptation because the predicted and observed errors are in the same direction. Since the undershoot is already present, there is less drive to diminish this discrepancy. This is consistent with previous studies showing smaller adaptation for forward conditions. For the remapped conditions, we predicted smaller amount of adaptation and moreover similar amounts of adaptation between the two conditions, since the endpoint variability is larger thus the system will attribute the errors more to the remapping mechanisms and less to saccade planning processes. In this case, the backward adaptation does not lead to a greater drive for adaptation because the higher variability would inconsistently result in overshoots.

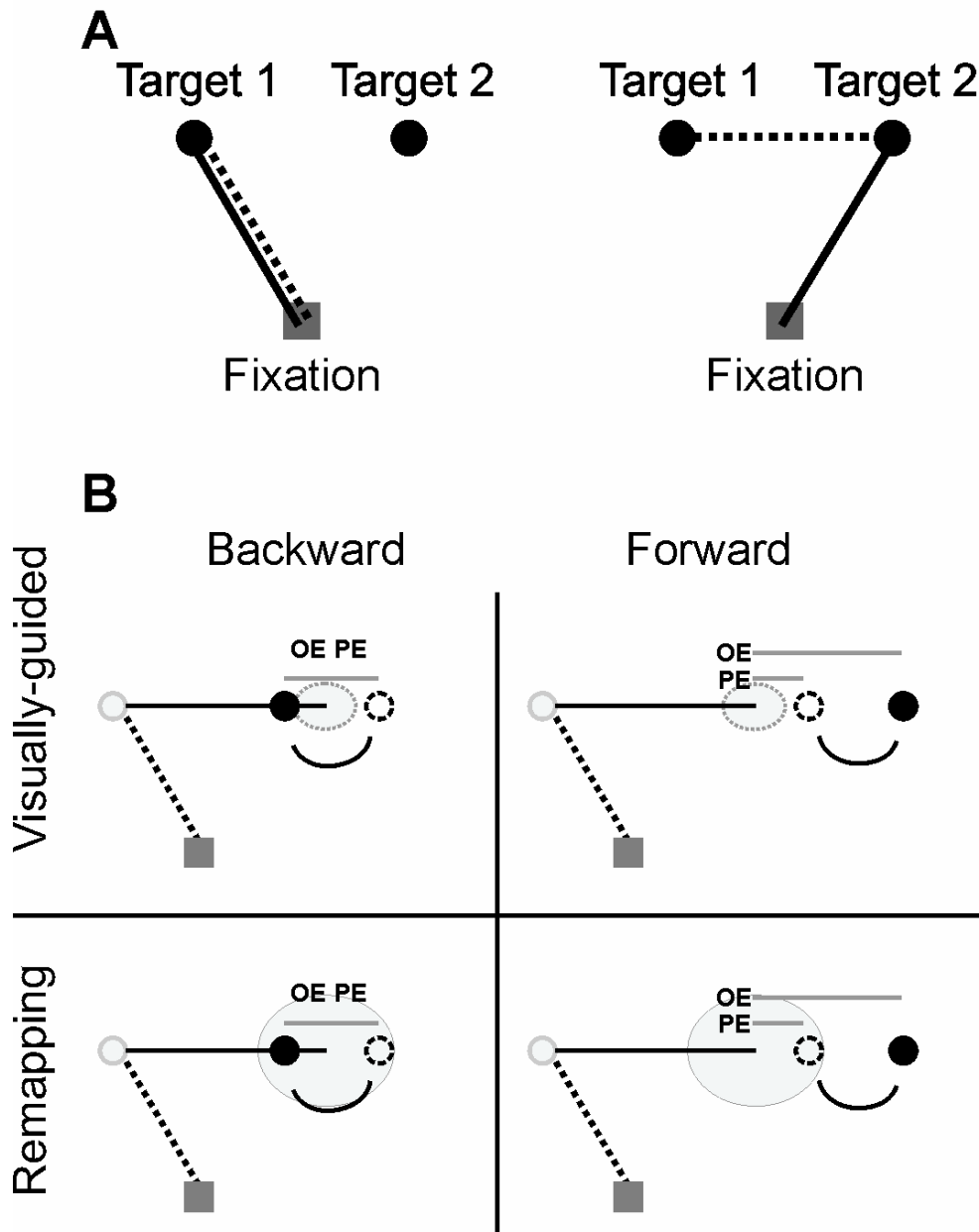


Figure 1. A. The double-step task. While the participant fixates (gray square), targets 1 and 2 (black circles) are presented briefly. The participant's task is to make a sequence of two saccades to the two targets. For the saccade to the target 1, the visual (solid line) vector matches the saccade vector (dotted line). However, after the 1st saccade, the visual vector to target 2 (solid line) no longer matches the saccade vector (dotted line). **B. Predictions.** Predictions of the different error signals that could occur in the backward / forward visually-guided and remapping conditions. OE: observed error; PE: predicted error; The solid lines represent the final eye position for the second saccade of a sequence. Grey circles represent the variability for the final eye position. Before the 2nd saccade (solid line), the target (dotted circle) does not reappear as it does in the visually-guided paradigm, thus increasing the variability. The backward target jump condition results in observed and predicted errors being in opposite directions (in most cases, depending on variability), whereas in the forward condition, both errors are in the same direction.

METHODS

Participants

8 participants took part in the study (3 male, age range: 27 to 38, $M = 32.25$, including three authors: AK, DL and LP). All participants had normal vision and no known neurological impairments. All participants gave informed written consent to participate in the experiment according to the French law (4th March 2002) on human subjects' rights.

Apparatus

Participants sat in a completely dark room facing a vertical panel, whose center was aligned horizontally with the participant's mid-sagittal plane and vertically aligned at eye level. The vertical panel was at a distance of 110 cm from the participant's eyes. Red light emitting diodes (LED) were mounted onto the panel as shown in **Fig. 2A**. There were four fixation LEDs (shown in green) located 10° above or below the center, at 2.5° left or right of center. One LED, aligned horizontally with the center and at 10° left, was the target for the first saccade (T1, orange circle). Three LEDs, also aligned horizontally with the center at a distance of 0° (blue circle), 5° (gray circle), and 10° (purple circle) right, were the targets for the second saccade (T2) and corresponded to target eccentricities of 10° , 15° and 20° from T1. Additional LEDs were located at 1.5° left, 2.75° , and 7.25° right, served as the targets for the backward jump during adaptation, corresponding to a jump of 15% of the target amplitude from T1 and T2. Two more LEDs located at 1.5° and 12.75° served as the forward jump targets for the 0° and the 10° T2 targets respectively. The 7.25° LED also served as the forward jump target for the 5° T2 target.

All targets were red LEDs (diameter: 3mm) and were supplied by current levels which ensured illumination of the LED in darkness without any diffuse light. Custom-made software was used to illuminate the LEDs within the sequence as described below.

The position of the left eye was recorded at 1000 Hz using an Eyelink 1000 video-based eye tracker (SR Research, Mississauga, Canada). Participants' heads were stabilized using a tower mount system (SR Research) which supported the

participants' chin and forehead. Prior to each experimental block (except the post-test block), eye position was calibrated using a 9-point calibration window.

Procedure

Participants took part in three sessions for the remapping task and three sessions for the visually-guided task. For the remapping task, participants made a sequence of two saccades, where the position of T2 had to be remapped after the saccade to T1 for accurate saccades. For the visually-guided task, T2 was re-illuminated after the saccade to T1, thus requiring no remapping. The three sessions for each task, remapping or visually-guided, consisted of backward, forward or no adaptation conditions. The six sessions were performed in random order for each participant, with at least one week apart to ensure no retention of adaptation (Alahyane and Pélisson, 2005).

A basic adaptation remapping trial is shown in **Fig. 2B**. Each trial began with the illumination of one of the 4 fixation LEDs (green circles, randomly selected) on which participants were asked to fixate. After 1000-1500 ms, one of the three T2 targets (gray circles) was illuminated for 800-1000 ms. Next, it was extinguished and T1 was illuminated at the same time. After 300 ms, the fixation target was extinguished and a beep sounded. This was the signal for the participant to make a sequence of two saccades, first to T1 and then to the remembered location of T2 (as in Quaia et al., 2010). T1 was extinguished at the beginning of the first saccade. In the adaptation conditions, T2 reappeared at the forward (in this illustrated example) or backward jump location at the beginning of the second saccade. In the no-adaptation condition, T2 reappeared instead at its initial location (no jump). After an inter-trial interval of 1 second, the next trial began. The trial sequence was identical for the visually guided task except T2 was re-illuminated after saccade to T1 and was extinguished at the beginning of the second saccade.

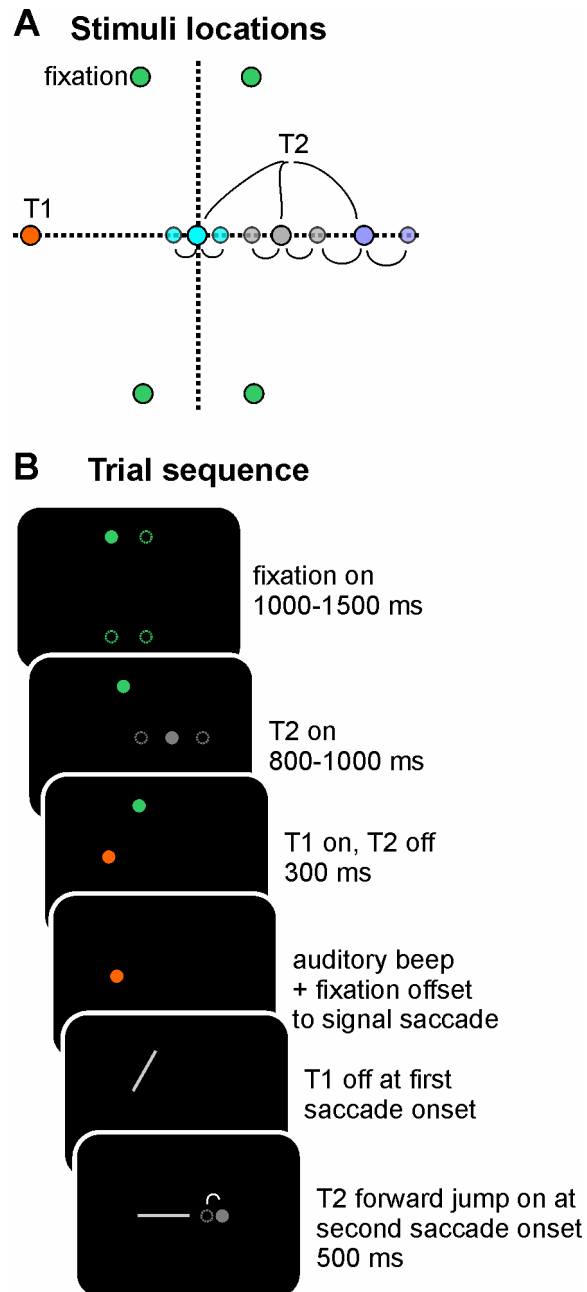


Figure 2. Task sequence and stimuli. A. Typical trial sequence for an adaptation trial. Each trial began with a fixation dot (solid red dot - one of four possible positions shown by the open dotted red circles, randomly selected). The fixation dot remained illuminated for a random period between 1000-1500 ms. Next, Target 2 (T2 - the order of eye movements) was illuminated (solid gray dot - randomly selected from three possible positions shown by the open dotted gray circles). T2 remained illuminated for a random period between 800 and 1000 ms after which it was extinguished. At the same time Target 1 (T1) was illuminated (orange dot). After 300 ms, both an auditory beep was sounded and the fixation dot was extinguished, signaling the participant to make a sequence of two saccades first to T1 then to T2. T1 was extinguished when the first saccade was detected. T2 reappeared at its new location at the second saccade onset (same velocity threshold). The example in the figure shows a forward jump. **B.** Stimulus locations for all targets are shown relative to screen center, which was located straight ahead of the two eyes (dotted crosshair). There were four possible fixation locations,

shown in red, located 2.5° left and right and 10° up and down of center. T1, shown in orange, was 10° left and aligned horizontally with center. There were three possible T2 locations, aligned horizontally and located at 0° (blue), 5° (gray) and 10° (purple) left of center. The smaller lighter circles show the corresponding backward and forward jump positions of each T2 target. The backward jump position for the 15° T2 target was the same as the forward jump position for the 10° T2 position. The backward and forward jumps were 15% of the T1-T2 amplitude.

Each session comprised four separate blocks. The first was a practice block, where T2 did not extinguish at the beginning of the 2nd saccade but rather remained illuminated for a further 500 ms. The aim of the practice block was two-fold, first to allow participants to become familiar with the sequence of targets and saccades and second, to aid in resetting the gain in case there was any retention from a previous session even after a week. There were 48 trials in total (4 repetitions* 3 T2 targets* 4 fixations). Next there was a pre-test block, consisting of 36 trials (3 repetitions*3 T2 targets* 4 fixations). The pre-test sequence was identical to the basic trial described above except that target T2 was not re-illuminated after the 2nd saccade, and so participant was not provided with any feedback about the landing position of the 2nd saccade. Following the pre-test was an adaptation block, consisting of 240 trials. The trials were identical to the basic trial described above, where T2 either 1) jumped back 15% of the amplitude from T1 to T2 at the beginning of the 2nd saccade (backward condition), 2) jumped forward 15% (forward condition) or 3) was re-illuminated at the same position (no-adaptation condition). The last block was a post-test, which was identical to the pre-test block.

Data analysis

We collected a total of 17,280 trials from the 8 participants (360 trials/session*6 sessions each). The first and second saccades for each trial were detected automatically using custom Matlab software, using velocity criteria of at least 20 deg/second (varying depending on the participant). These saccades were verified visually by the experimenter, and modified if required. We removed trials where the participant executed the 1st saccade in anticipation (before the beep) or too late (more than 500 ms after), where the participant blinked during the saccades, and trials where there was noise in the signal. In total, 6.6% of trials were eliminated. In addition, we removed all trials with inaccurate fixations (0.6%).

To measure the influence of adaptation on the 1st saccade in the sequence, we investigated the horizontal endpoints of the 1st saccade. This was because the T2 jump was mostly perpendicular to the 1st saccade direction, thus if there was an influence of adaptation on the 1st saccade, it would be in the horizontal direction and would be observable as a change in the horizontal endpoint (x-position) from the fixed T1 position (10° left). We removed all trials with extreme 1st saccade endpoints, i.e. outside of 10° horizontal and 5° vertical of T1 (0.6%)

For the 2nd saccade in the sequence, we calculated the saccadic gain, calculated as the actual saccade amplitude divided by the desired saccade amplitude, which allowed us to collapse all different amplitudes for the different T2 targets into one comparable value. The actual saccade amplitude was the difference between the horizontal start and end positions of the 2nd saccade. The desired saccade amplitude was the difference between the horizontal start position of the 2nd saccade and the T2 target position (0°, 5° or 10°). Previous studies have shown that during double-step tasks the actual direction and amplitude of the 1st saccade are taken into account in the programming of the 2nd saccade (Munuera et al., 2009). Thus a gain of 1 would mean that the executed saccade accurately reached T2, whereas a gain less than 1 or greater than 1 would indicate, respectively, a hypometric or hypermetric executed saccade. To minimize the effect of outliers, we removed trials where the saccade gain was outside the mean gain \pm 2SD for each block and subject (9.53% of all trials). This resulted in 14,290 remaining trials (82.7%).

Statistical analyses (using SPSS) were repeated-measures ANOVAs and t-tests across the 8 participants.

RESULTS

Fig.3 shows example eye movement traces early (**A**) and late (**B**) in adaptation during the visually-guided backward adaptation task for one participant. The different colors represent different fixation positions. In early adaptation (**A**), the participant made hypometric 2nd saccades from T1 (orange circle) to T2 (right-most purple circle) and then made a backward corrective saccade in response to the T2 backward jump (black arrow and 2nd, left-most, purple circle). Late in adaptation (**B**), the saccades from T1 to T2 are smaller, showing the effect of adaptation.

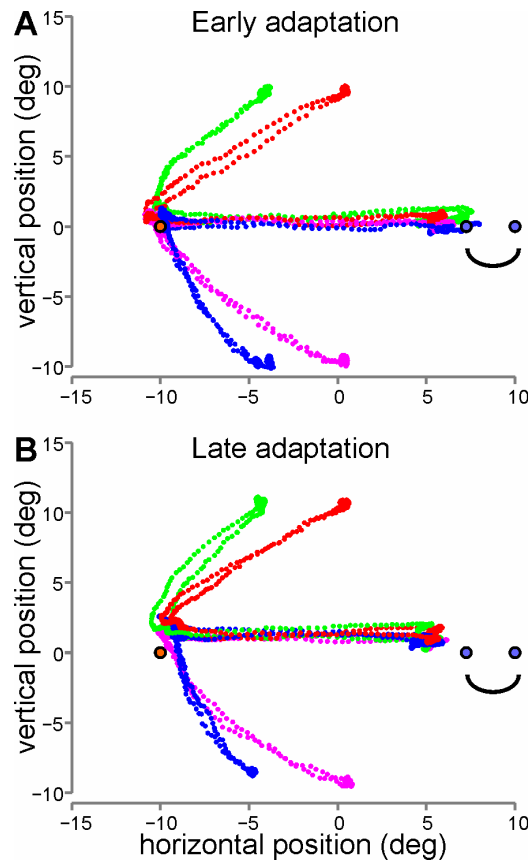


Figure 3. Raw eye movement traces. A. Eye position traces are shown for 8 trials early in adaptation (2 per fixation position, color coded). The traces are from participant 2 for the backward adaptation block toward the 10° T2 position early in the block (within the first 40 trials). The traces show the two saccades from the fixation position to T1 (orange circle) and then from T1 to T2 (purple circles show the first T2 as well as the backward T2 jump position). The eye movement traces are shown in degrees relative to the center of the screen. **B.** Eye position traces late in adaptation (last 60 trials, due to some signal loss).

Fig. 4 shows the time-course of horizontal endpoints of the 1st saccade to T1 (**A**) and amplitudes of saccades made from T1 to T2 (**B**) for the same backward adaptation condition as in **Fig. 3** (same participant). The amplitude of each individual primary saccade to T2 is shown for the entire session, with separations indicating successive blocks of trials. The three different colors correspond to the different T2 positions. As can be seen in **Fig. 4A**, the participant undershot the horizontal position of T1 during the pre-adaptation block. This undershoot increased over the adaptation block for all three T2 targets and remained so in the post-adaptation block. For the 2nd saccade, the participant also made hypometric saccades to all three T2 targets during the practice block. The variability increased during the pre-adaptation block, as expected given no visual feedback of T2, i.e. T2 extinguished before the eye landed. During the adaptation block, saccade amplitudes for all three locations of T2 gradually

decreased during the adaptation, resulting in smaller amplitude saccades during the post-adaptation block.

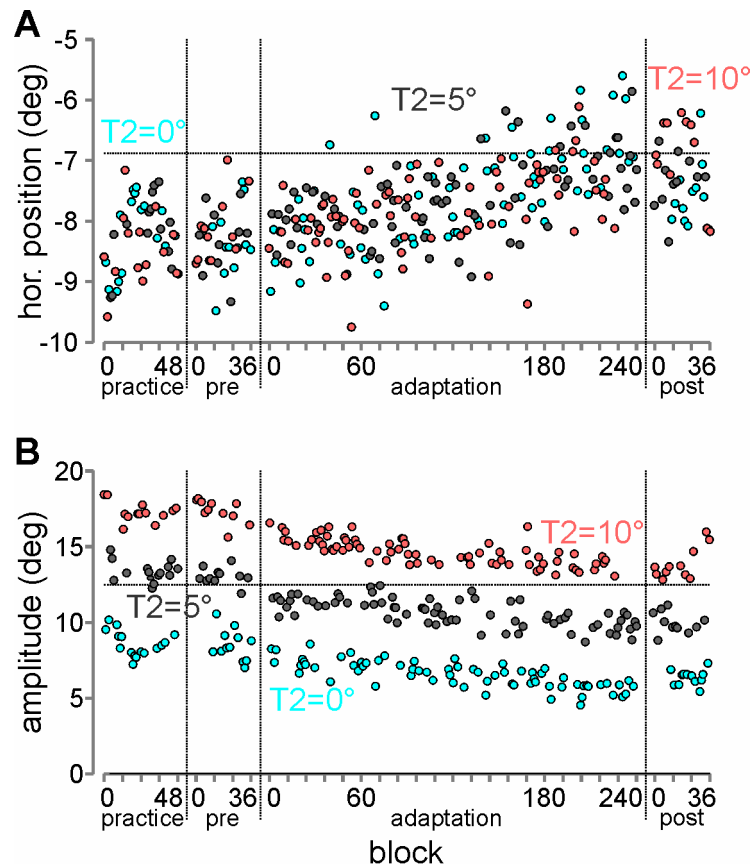


Figure 4. Saccade horizontal endpoints and amplitudes for the visually-guided backward task.

A. The horizontal endpoint of the 1st saccade from fixation to T1 is plotted over trial number in the order of blocks as they were presented for the visually-guided backward adaptation task (as shown in **Fig. 3**). The three different colors correspond to the three T2 positions. The vertical dotted lines separate the different blocks. Trial number is shown in the x-axis within each block. **B.** Amplitudes for the 2nd saccade from T1 to T2 are plotted over trial number in the same manner.

We quantified the differences in horizontal endpoint (for the 1st saccade) and gain (for the 2nd saccade) between pre- and post-adaptation blocks comparing the visually-guided and remapping tasks across all three target jump conditions below.

Change of horizontal endpoint of the 1st saccade

We first investigated changes in the horizontal endpoints of the 1st saccade to T1 for both tasks in all three conditions. During the remapping adaptation task, participants were asked to make two saccades in a sequence and only received feedback of the position of T2 (jumped backward, forward or at the same location) after the 2nd saccade. Thus the saccadic system has no way of knowing whether it was the 1st or

2nd saccade that was erroneous and required correction and so it may modify the direction, reflected in the horizontal endpoint, of the 1st saccade from fixation to T1. We tested whether this was the case. In **Fig 5** are plotted the horizontal endpoints of the 1st saccade (see Methods) collapsed across all participants shown for each of the three conditions in each of the two tasks. As can be seen, there was no systematic change in the endpoint of the 1st saccade for the remapping (**A-C**) task and the change in endpoint from pre- to post-adaptation blocks was not significant ($t(7) > 1.66$, $p > .05$). This was also the case for the visually-guided (**D-F**) task ($p > 0.05$), however was expected since T2 was re-illuminated after the first saccade to T1 and so the saccade to T2 was visually-guided and so the error from the target jump would likely be attributed to the 2nd saccade.

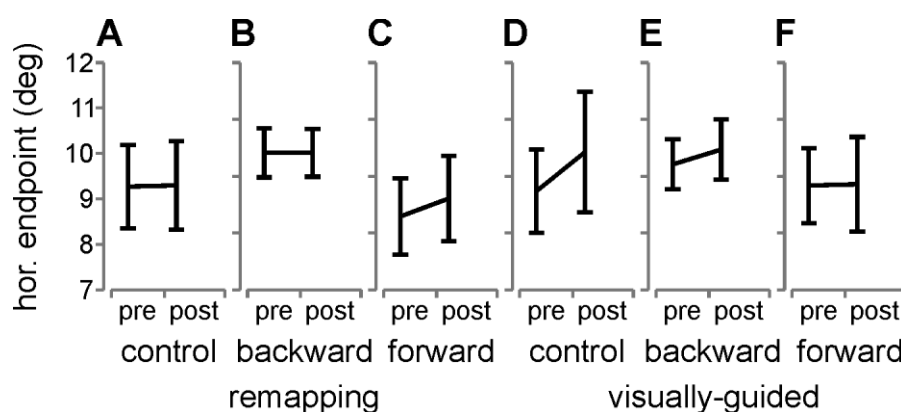


Figure 5. Pre- and post-adaptation horizontal endpoints for the 1st saccade. Pre- and post-adaptation mean horizontal endpoints across all subjects are shown for the three remapping (**A-C**) and the three visually-guided (**D-F**) tasks. Error bars are s.e.m. across all 8 participants.

In summary, we found no evidence of adaptation of the 1st saccade in the remapping task (nor in the visually-guided task).

Gain changes for 2nd saccade in the visually-guided saccade task

We first tested for adaptation of the 2nd saccade for the visually-guided saccade task by the mean gain averaged across all trials and T2 positions between the pre- and post-adaptation blocks. **Figure 6** shows the mean gain for all 8 participants (P1-P8) for the no-adaptation, backward and forward adaptation conditions. For each participant, the pre- and post-adaptation mean gains are shown by bars connected

with a line. As can be seen, in the no-adaptation condition (**A**), where the T2 target did not jump during the 2nd saccade from T1 to T2, there was no consistent change in gain from the pre- to the post-adaptation condition; some participants showed a slight decrease, some a slight increase and some no change at all. In agreement with this observation, a paired t-test showed no significant difference of mean gain between the two blocks ($t(7) = 0.097$, $p = 0.926$). In contrast, for the backward adaptation condition (**B**), all participants showed a decrease in gain that turned out to be significant at the group level ($t(7) = 13.134$, $p < 0.001$). Likewise, for the forward adaptation condition (**C**), there was a significant increase in gain ($t(7) = 4.795$, $p < 0.01$), as observed in all participants although to a reduced extent in participants 3 and 7.

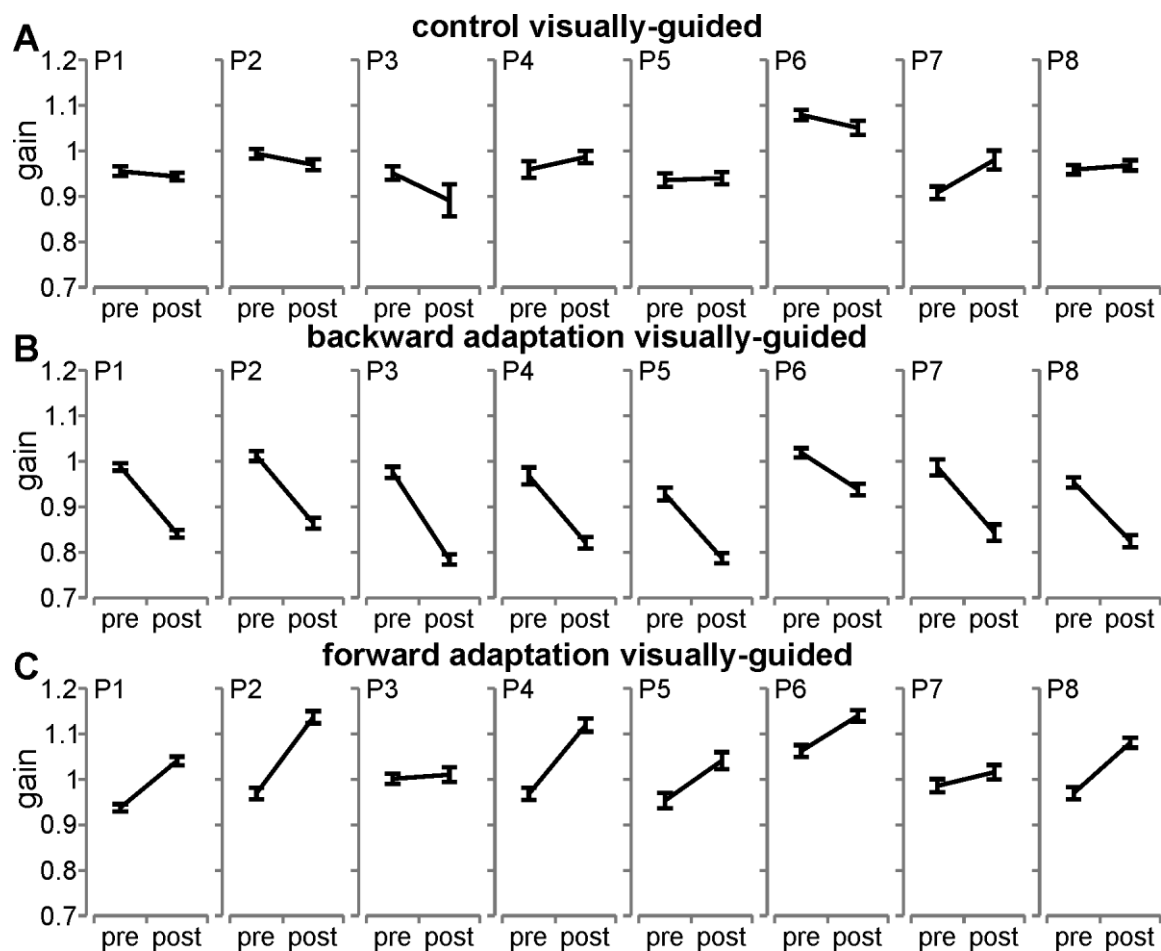


Figure 6. Pre- and post-adaptation gains for the 2nd saccade in the visually-guided saccade task. **A.** Pre- and post-adaptation mean gains are shown for each participant (P1-P8) for the control condition. Error bars are s.e.m. across all trials within the block. **B.** Pre- and post-adaptation mean gains for the backward adaptation condition. **C.** Pre- and post-adaptation mean gains for the forward adaptation condition.

In summary, for the visually-guided saccades, participants showed significant changes in gain in the 2nd saccade in response to both a backward and a forward step of T2.

Gain changes for the 2nd saccade in the remapped saccade task

In **Fig. 7** are shown the pre- and post-adaptation mean gains for each participant in the no-adaptation (**A**), backward (**B**) and forward (**C**) remapping conditions. The gain in the no-adaptation condition was more variable for the remapping task (**A**) compared to the visually-guided task (**Fig. 6A**) but was similar in that there was no consistent pattern of gain difference between the pre- and post-adaptation blocks and no significant difference at the group level ($t(7) = 0.517$, $p = 0.621$). For the backward condition (**B**), there was an overall significant decrease in mean gain ($t(7) = 2.793$, $p < 0.05$). Only two participants showed a large decrease in gain (P2 & P3); most showed a small decrease in gain and one participant showed no difference (P4). For the forward adaptation condition (**C**), all participants showed consistent increases in gain, resulting in a significant effect at the group level ($t(7) = 5.717$, $p < 0.01$).

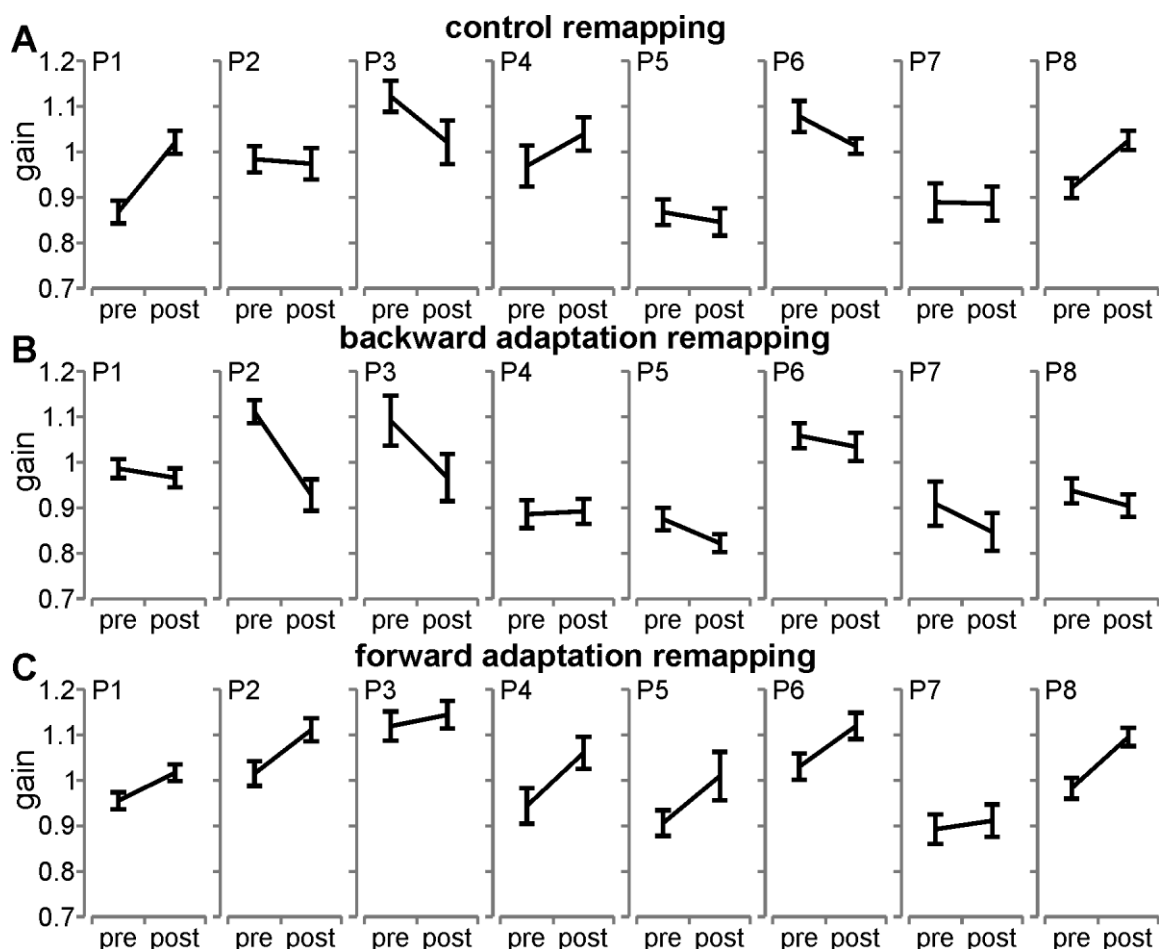


Figure 7. Pre- and post-adaptation gains for the 2nd saccade in the remapping task. A. Pre- and post-adaptation mean gains are shown for each participant (P1-P8) for the control condition. Error bars are s.e.m. across all trials within the block. **B.** Pre- and post-adaptation mean gains for the backward adaptation condition. **C.** Pre- and post-adaptation mean gains for the forward adaptation condition.

In sum, participants showed similar changes in gain between pre- and post-blocks for the visually-guided and the remapping tasks across the different target jump conditions. These results show that remapped saccades are adapted and that the adaptation takes place entirely on the 2nd saccade in the sequence. However, the amount of adaptation differed slightly between the visually-guided and the remapping tasks, as detailed below.

Comparing adaptation between remapped and visually-guided saccades

To compare the saccadic gain change in the 2nd saccade between the remapped and visually-guided saccades, we plot in **Fig. 8**, the mean change (pre-adaptation versus post-adaptation) computed over all subjects. The change in gain was calculated for each participant and the mean value across participants is shown. We compared the change in gain for the no-adaptation, backward and forward adaptation conditions for the remapping (blue) and visually-guided (pink) tasks. As can be seen, there was no significant difference in the change in gain between the remapping and visually-guided tasks for the control condition (leftmost two bars, $p > 0.05$). This was also the case for the forward target jump condition, where the increases in gain were similar for the remapping and the visually-guided tasks (rightmost two bars, 0.078 and 0.092 respectively, $p > 0.05$). This translated to approximately 52% of the target jump in the remapping task and 61% in the visually-guided task.

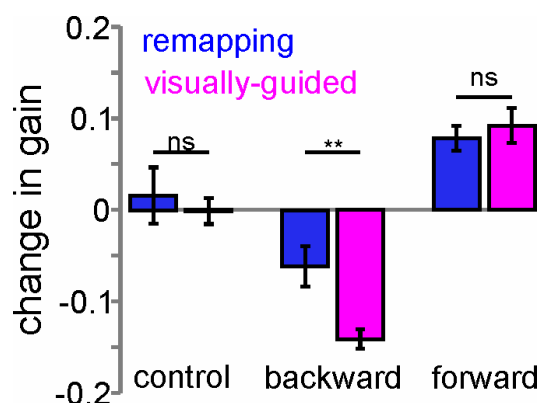


Figure 8. Change in gain across the remapping and visually-guided saccade tasks. The change in gain from pre to the post adaptation block is plotted for the remapping (blue bars) and the visually-guided (pink) tasks. Error bars are s.e.m. across participants. Ns = non-significant difference. ** = $p < 0.01$.

There was a significant difference in the gain decrease in the backward target jump condition (center two bars) for both paradigms. The decrease in gain for the remapping paradigm was 0.062, which was less than half of that for the visually-guided task (0.14 – $t(7)=3.98$, $p < 0.01$). This translated to a decrease of 41% of the target jump for the remapping task as compared to an almost complete adaptation for the visually-guided task (94%). There were no significant differences in pre-adaptation gain between the remapping and the visually-guided tasks in any of the target jump conditions ($p > 0.05$) confirming that these differences in the change in gain were not due to differences in gain in the pre-adaptation condition. In summary, whereas the change in gain of the 2nd saccade was similar for both the remapping and the visually-guided paradigms for the forward target jump condition, it was much less in the remapping paradigm than the visually-guided paradigm for the backward condition.

Comparing variability between remapped and visually-guided saccades

It could be that the reason behind the differences in amount of gain change was due to differences in variability, i.e. the higher the variability in the endpoints of the 2nd saccade, the less the adaptation. First, we investigated the differences in variability between remapped and visually-guided saccades during the pre-adaptation block (**Fig. 9A**). Standard deviations for the 2nd saccade gain during remapped saccades were significantly higher than during visually-guided saccades across all three conditions (two way ANOVA with paradigm and condition as factors; paradigm $F(1,7)=20$, $p < 0.003$; condition, $p > 0.05$, no interaction effect). In contrast, there was no difference in the standard deviation for the horizontal endpoints for the 1st saccade in any condition ($p > 0.05$). If we assume that the variability due to motor planning is similar between the two paradigms, we can attribute this increase in variability in the 2nd saccade to remapping processes. Next, we determined whether these differences in variability could account for the differences in change in gain between the visually-guided and the remapped conditions. **Fig 9B** and **C** show the

relationship between gain change and standard deviation for the backward and the forward condition respectively. There was no significant correlation between variability and gain change for either condition ($p>0.05$) suggesting that increase in variability cannot account for the reduced gain change in the remapped paradigm.

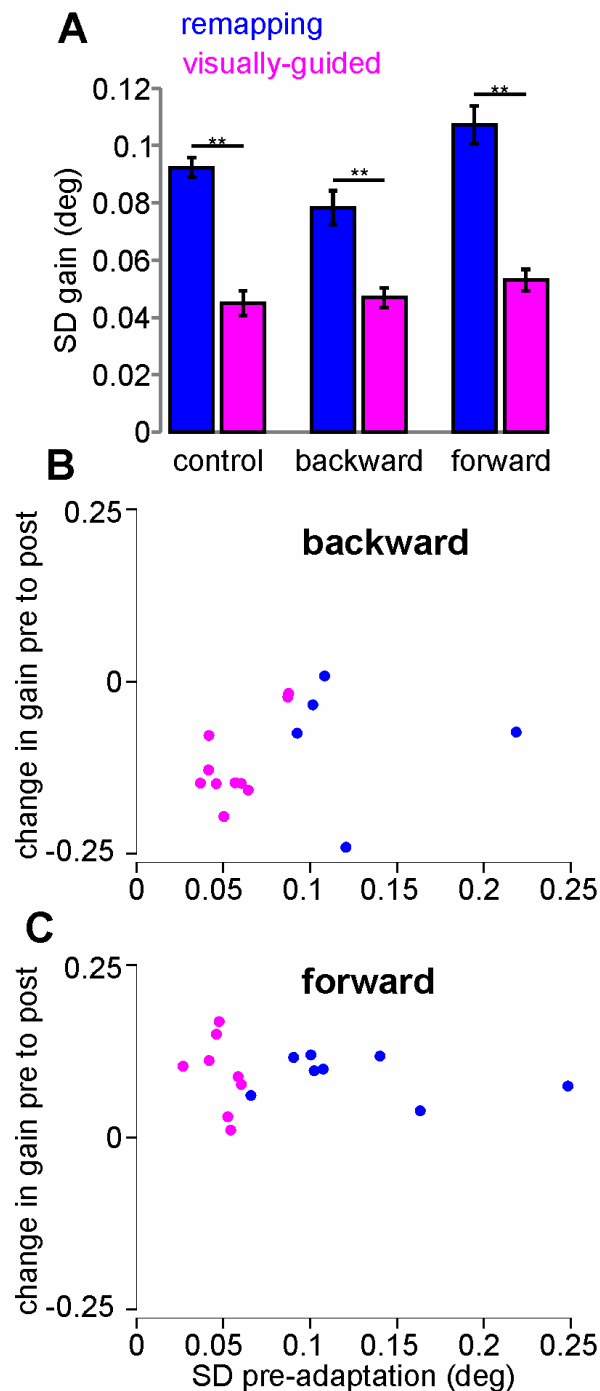


Figure 9. Variability across the remapping and visually-guided saccade tasks. **A.** The variability from pre adaptation block is plotted for the remapping (blue bars) and the visually-guided (pink bars) tasks. ** = $p<0.01$ **B. and C.** Relationship between gain change and standard deviation for the backward (**B**) and the forward (**C**) conditions. Error bars are s.e.m. across participants.

DISCUSSION

To summarize our results, remapped saccades were significantly adapted in response to both a backward and a forward target shift. Adaptation was found for the second saccade and not the first saccade in the sequence, suggesting that the error elicited by the target jump was attributed to the second saccade. The amount of adaptation was similar for both forward and backward target jumps, corresponding to about half the amount of the jump. This amount of adaptation was similar to that induced in the forward visually-guided saccade paradigm, but was smaller than the almost complete adaptation in the backward visually-guided saccade paradigm. The amount of variability in saccade endpoints was higher overall for the second remapped saccade compared to the second visually-guided saccade, but there was no significant correlation between variability and gain change in any condition. Thus, these findings suggest that the adaptation mechanisms for remapped saccades may be different from those involved in visually-guided saccades.

The error is attributed to the second target only

We tested whether remapped saccades were adaptable and found that indeed, with a systematic backward or forward target jump, there was a significant, although only partial, amount of adaptation. As shown in the results, adaptation was only observed for the second saccade whereas the first saccade did not show any change due to the target jump. This is consistent with other studies showing that the remapping processes occur after the execution of the first saccade and that the sensorimotor system takes the final eye position on T1 into account to compute the motor vector required to execute the saccade to the remapped target location (Bellebaum et al., 2005; Munuera et al., 2009). Presumably, because the first saccade was visually-guided and because there was no visual feedback of the saccade landing position, the system did not modify this first saccade.

Adaptation occurs at a processing level downstream from remapping

The absence of gain change of the first saccade as well as the partial adaptation of the second saccade suggests that adaptation takes place at a processing level that occurs after the computation of the new motor vector based on the remapped second

target location. This is consistent with numerous studies about the neural substrates of remapping and of adaptation mechanisms, as discussed in the following.

Previous functional magnetic resonance imaging studies (Medendorp et al., 2003; Merriam et al., 2003, 2007), neurophysiological (Colby and Goldberg, 1999; Nakamura and Colby, 2002) as well as lesion works (Khan et al., 2005a, 2005b; Blangero et al., 2011) have suggested that remapping of target locations across saccadic eye movements, also known as transsaccadic remapping, takes place at or before the parietal cortex. This type of remapping is considered to be essential to spatial constancy and allows us to keep track of objects in our environment taking into account changes caused by movements of the self (Colby et al., 1995).

In terms of the level of adaptation, studies have shown the involvement of numerous brain areas in different types of adaptation. Many studies suggest that adaptation of saccades involving more cortical control, such as voluntary saccades, memory guided saccades and anti-saccades involve different mechanisms from those involved in visually-guided reactive saccades (Deubel, 1995; Panouillères et al., 2009; Pelisson et al., 2010). For example, recent work has shown that scanning saccades may also involve the posterior parietal cortex (Gerardin et al., 2012). Other work has shown that more complex eye movements, such as voluntary eye movements, may involve the frontal cortex (Pélisson et al., 2010). Finally, visually-guided reactive saccades have been shown to highly involve the cerebellum (Frens and van Opstal, 1994; Melis and van Gisbergen, 1996; Wallman and Fuchs, 1998; Edelman and Goldberg, 2002; Hopp and Fuchs, 2002; Alahyane et al., 2004, 2007; Kojima et al., 2008) particularly in the case of backward adaptation, but also the cerebral cortex (Blurton et al., 2012; Gerardin et al., 2012). Our results suggest that remapped saccades are adapted at a level after the parietal cortex, involving the frontal cortex or even downstream areas such as the cerebellum. However, based on our findings of incomplete adaptation for remapped saccades, we believe that the frontal cortex is a much likely location for adaptation. Like our study, many others have shown that for reactive saccades, backward adaptation induces much stronger adaptive changes than forward adaptation and often results in almost complete adaptation of the target jump (Straube et al., 1997; Noto et al., 1999; Panouillères et al., 2009). Moreover it has been suggested that this type of adaptation takes place at the level of the cerebellum (Frens and van Opstal, 1994; Melis and van Gisbergen,

1996; Wallman and Fuchs, 1998; Edelman and Goldberg, 2002; Hopp and Fuchs, 2002; Alahyane et al., 2004, 2007; Kojima et al., 2008). In contrast, forward adaptation does not show complete adaptation, indirectly suggesting separate mechanisms for this type of adaptation. Moreover, the amount of adaptation for forward visually-guided saccades is similar to that for voluntary saccades suggesting similar mechanisms (see Pelisson et al., 2010 for a review). The incomplete adaptation seen in the remapped saccades in our study is also similar to other types of voluntary saccades. We therefore speculate that adaptation of remapped saccades may take place at the level of the frontal cortex.

Variability and adaptation

We proposed in the introduction that the amount of gain change in response to a target jump may depend on 1) the type of target jump, i.e. backward or forward and 2) the amount of variability of the saccade endpoints. As shown in Fig. 9, there was indeed greater variability in the endpoints of the second saccade in the remapping paradigm but not in the visually-guided paradigm. Nevertheless, we found no significant relationship between the amount of gain change and the variability.

We hypothesized that smaller variability in saccade endpoints would lead to a consistent post-saccadic error with a systematic shift of the target at the end of the saccade. In the case of backward adaptation, if the variability is small, a systematic backward shift of the target results in a consistently unidirectional post-saccadic error (i.e. the location of the displaced visual target is always less eccentric than the saccade landing position). If the saccade variability is larger, then the post-saccadic error may become inconsistent in direction (target falling either in a less or more eccentric location than saccade endpoint). Similarly, forward target jumps, with a small saccadic variability, will also result in a consistently unidirectional post-saccadic error but in the opposite direction (**Fig. 1B**). However, given the hypometric tendency of primary saccade, the post-saccadic error induced by a forward jump will remain consistent when saccade variability increases. Thus, the effect of variability on post-saccadic error consistency should be larger for backward adaptation than for forward adaptation, which could explain why the amount of remapped saccades adaptation is reduced only for the backward condition. As mentioned earlier, many studies have shown less efficient adaptation in forward compared to backward target jumps, suggesting different adaptation mechanisms. This advantage of backward adaptation

may also be explained by the urge to correct hypermetric errors induced by the target jump and to re-establish some baseline hypometria. Indeed, it has been suggested that the saccadic system prefers to make hypo-metric saccades, perhaps based on the additional cost to make a corrective saccade, if necessary, in the same vs. the opposite direction.

On the other hand, remapped saccades have a much higher variability than the visually-guided saccades, due to the additional noise added by the remapping process. The result of this increased variability may be that the target jump, depending on its magnitude, does not always result in a consistent unidirectional error (Fig 1B). Thus it could be that the lower amount of adaptation could be due to this inconsistent directional error. Alternatively, it could be that the resultant inconsistent errors are (correctly) attributed to imperfect remapping mechanisms and therefore are not fully corrected for (resulting in smaller adjustments of the motor vector). Additionally, if the brain attributes this error to target localization processes (due to imperfect remapping mechanisms), the brain may adapt the sensory input rather than the motor output. This is usually the case for the forward adaptation (sensorial) and not for the backward adaptation (motor) for visually-guided saccades, but could explain why backward adaptation “behaves” for remapped saccades like a forward adaptation process, with less efficient motor adaptation. Additionally, differences in forward and backward adaptation have also been considered to involve temporal factors (Chen-Harris et al., 2008). As such, there may be a difference between fast backward adaptation in visually-guided saccades vs. slower backward adaptation in remapped saccades.

In conclusion, we showed that remapped saccades show similar amounts of incomplete adaptation for both backward and forward target jumps. Thus, while remapped saccades can be adapted, suggesting that adaptation takes place after remapping, the adaptation mechanisms themselves are likely different from those in visually-guided saccades.

REFERENCES

- Alahyane N, Koene A, Pélisson D (2004) Transfer of adaptation from visually guided saccades to averaging saccades elicited by double visual targets. *Eur J Neurosci* 20:827–836.
- Alahyane N, Pélisson D (2005) Long-lasting modifications of saccadic eye movements following adaptation induced in the double-step target paradigm. *Learn Mem* 12:433–443.
- Alahyane N, Salemm R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pélisson D (2007) Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135:107–121.
- Bahcall DO, Kowler E (2000) The control of saccadic adaptation: implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res* 40:2779–2796.
- Bellebaum C, Hoffmann K-P, Daum I (2005) Post-saccadic updating of visual space in the posterior parietal cortex in humans. *Behav Brain Res* 163:194–203.
- Blangero A, Khan A, Rode G, Rossetti Y, Pisella L (2011) Dissociation between intentional and automatic remapping: different levels of inter-hemispheric transfer. *Vision Res* 51:932–939.
- Blurton SP, Raabe M, Greenlee MW (2012) Differential cortical activation during saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 107:1738–1747.
- Chen-Harris H, Joiner WM, Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008) Adaptive control of saccades via internal feedback. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:2804–2813.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME (1995) Oculocentric spatial representation in parietal cortex. *Cereb Cortex New York N* 1991 5:470–481.
- Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22:319–349.
- Collins T, Wallman J (2012) The relative importance of retinal error and prediction in saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 107:3342–3348.

- Deubel H (1995) Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35:3529–3540.
- Edelman JA, Goldberg ME (2002) Effect of short-term saccadic adaptation on saccades evoked by electrical stimulation in the primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 87:1915–1923.
- Frens MA, van Opstal AJ (1994) Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 100:293–306.
- Gerardin P, Miquée A, Urquizar C, Pélisson D (2012) Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *Neuroimage* 61:1100–1112.
- Hallett PE, Lightstone AD (1976) Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Res* 16:107–114.
- Havermann K, Lappe M (2010) The influence of the consistency of postsaccadic visual errors on saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 103:3302–3310.
- Henson DB (1978) Corrective saccades: effects of altering visual feedback. *Vision Res* 18:63–67.
- Herman JP, Blangero A, Madelain L, Khan A, Harwood MR (2013) Saccade adaptation as a model of flexible and general motor learning. *Exp Eye Res* 1-10.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2002) Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp Brain Res* 144:538–548.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2004) The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Progress in Neurology* 72:27–53.
- Khan AZ, Pisella L, Rossetti Y, Vighetto A, Crawford JD (2005a) Impairment of gaze-centered updating of reach targets in bilateral parietal-occipital damaged patients. *Cereb Cortex New York N* 1991 15:1547–1560.

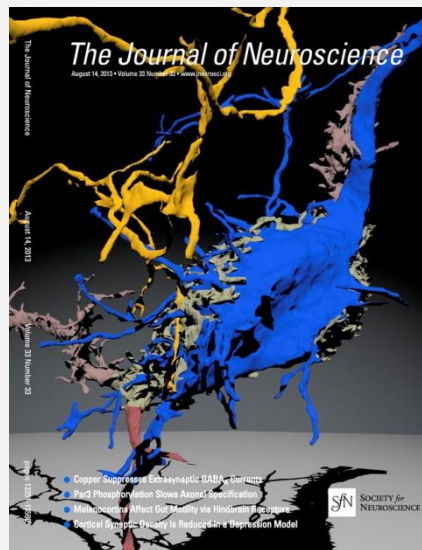
- Khan AZ, Pisella L, Vighetto A, Cotton F, Luauté J, Boisson D, Salemme R, Crawford JD, Rossetti Y (2005b) Optic ataxia errors depend on remapped, not viewed, target location. *Nat Neurosci* 8:418–420.
- Kojima Y, Iwamoto Y, Robinson FR, Noto CT, Yoshida K (2008) Premotor inhibitory neurons carry signals related to saccade adaptation in the monkey. *J Neurophysiol* 99:220–230.
- McLaughlin S (1967) Parametric adjustment in saccadic eye movement. *Percept Psychophys* 2:359–362.
- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T, Crawford JD (2003) Gaze-centered updating of visual space in human parietal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 23:6209–6214.
- Melis BJ, van Gisbergen JA (1996) Short-term adaptation of electrically induced saccades in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 76:1744–1758.
- Merriam EP, Genovese CR, Colby CL (2003) Spatial updating in human parietal cortex. *Neuron* 39:361–373.
- Merriam EP, Genovese CR, Colby CL (2007) Remapping in human visual cortex. *J Neurophysiol* 97:1738–1755.
- Munuera J, Morel P, Duhamel J-R, Deneve S (2009) Optimal sensorimotor control in eye movement sequences. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:3026–3035.
- Nakamura K, Colby CL (2002) Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:4026–4031.
- Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF (1999) Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *J Neurophysiol* 81:2798–2813.
- Panouillères M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Pélisson D (2009) Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101:1550–1559.

- Pelisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010) Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1103–1120.
- Quaia C, Joiner WM, Fitzgibbon EJ, Optican LM, Smith MA (2010) Eye movement sequence generation in humans: Motor or goal updating? *J Vis* 10 14:28, 1-31.
- Robinson FR, Noto CT, Bevans SE (2003) Effect of visual error size on saccade adaptation in monkey. *J Neurophysiol* 90:1235–1244.
- Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997) Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77:874–895.
- Wallman J, Fuchs AF (1998) Saccadic gain modification: visual error drives motor adaptation. *J Neurophysiol* 80:2405–2416.
- Wong AL, Shelhamer M (2011) Sensorimotor adaptation error signals are derived from realistic predictions of movement outcomes. *J Neurophysiol* 105:1130–1140.
- Wurtz RH (2008) Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Res* 48:2070–2089.

ARTICLE 3

Plastic modification of anti-saccades: adaptation of saccadic eye movements aimed at a virtual target

– Published in *Journal of Neuroscience* –



Authors

Delphine Lévy-Bencheton^{1,2}, Laure Pisella^{1,2}, Roméo Salemme^{1,2}, Caroline Tilikete^{1,2,3}, Denis Pélisson^{1,2}

Affiliations

¹CRNL INSERM U1028 CNRS UMR5292, Team ImpAct, Bron, F-69676, France;

²Lyon I University, Lyon, F-69373, France

³Hospices Civils de Lyon, Neuro-Ophthalmology unit, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, F-69677, France

**Introduction à l'article 3 : Modifications plastiques des anti-saccades :
adaptation saccadique des mouvements des yeux dirigés vers une cible
virtuelle.**

La plupart du temps nos saccades sont dirigées vers un but précis, et très souvent en direction de cibles encore présentes dans l'environnement. Il peut arriver que dans certaines conditions, nous dévions volontairement notre regard dans le sens opposé d'une cible, comme par exemple lorsque nous passons devant une pâtisserie afin d'éviter toute tentation. Ce type de saccade (anti-saccade) présente à nouveau une dissociation des vecteurs visuel (pâtisserie) et moteur (sens opposé à la pâtisserie) et l'un des deux vecteurs doit être inversé pour que l'anti-saccade puisse être effectuée correctement. Au laboratoire, dans le cadre des études de transfert d'adaptation entre différentes catégories de saccades, ces anti-saccades ont été utilisées essentiellement pour mettre en évidence le niveau d'adaptation saccadique ou le niveau d'inversion de vecteur pendant la planification des anti-saccades. Cependant, aucune étude n'a testé à ce jour la possibilité d'adapter des anti-saccades. En effet, aucun « saut de cible » ne peut être réalisé selon le paradigme classique de McLaughlin (1967) puisque les anti-saccades ne sont pas dirigées vers la cible visuelle mais en direction opposée, vers une « cible virtuelle ». Ce travail (faisant l'objet de l'article 3) a donc testé dans un premier temps la possibilité d'adapter des anti-saccades en augmentation d'amplitude. Dans un second temps nous avons essayé de savoir quel pouvait être le niveau d'adaptation par rapport au niveau d'inversion de vecteur en testant des pro-saccades dans les directions adaptée et non adaptée. Nous avons testé 8 sujets contrôles dans une condition test (condition Adaptation) dans laquelle la cible réapparaissait systématiquement avec un écart par rapport à la position atteinte par l'anti-saccade (créant un signal d'erreur), ainsi que dans deux conditions contrôles (conditions Delayed-Shift et No-shift) dans lesquelles nous faisons varier respectivement le délai ou la position de la réapparition de cible afin de supprimer tout signal d'erreur adaptatif. Les résultats ont montré que, seulement dans la condition d'adaptation, l'amplitude des anti-saccades était significativement augmentée. D'autre part, le transfert aux pro-saccades ne s'effectuait que dans le cas où celles-ci étaient exécutées dans la direction adaptée. Ainsi, cette étude démontre que des saccades dirigées vers une « cible virtuelle » comme les anti-saccades peuvent être adaptées. D'autre part, le pattern de transfert suggère que l'adaptation des anti-saccades s'effectue selon une adaptation motrice et que leur planification implique une inversion du vecteur visuel.

Plastic Modification of Anti-Saccades: Adaptation of Saccadic Eye Movements Aimed at a Virtual Target

Delphine Lévy-Bencheton,^{1,2} Laure Pisella,^{1,2} Roméo Salemme,^{1,2} Caroline Tilikete,^{1,2,3} and Denis Pélisson^{1,2}

¹Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, Unit 1028, CNRS Unit 5292, ImpAct Team, F-69676 Bron, France, ²Lyon I University, F-69373 Lyon, France, and ³Hospices Civil de Lyon, Neuro-Ophthalmology Unit, Neurological Hospital, F-69677 Bron, France

Saccades allow us to visually explore our environment. Like other goal-directed movements, their accuracy is permanently controlled by adaptation mechanisms that, in the laboratory, can be induced by systematic displacement of the “real” visual target during the saccade. However, in an anti-saccade (AS) task, the target is “virtual” because gaze has to be shifted away from the “real” visual target toward its mentally defined mirror position. Here, we investigated whether the brain can adapt movements aimed at a virtual target by trying, for the first time, to adapt AS. Healthy human volunteers produced leftward AS during three different exposure phases in which a visual target provided feedback after the AS. In the adaptation condition, the feedback target appeared after completion of the AS response at a location shifted outward from final eye position (immediate non-veridical feedback). In the two control conditions, adaptation was prevented by delaying (800 ms) the shifted feedback target (delayed-shift) or by providing an immediate but veridical feedback at the mirror position of the visual target (no-shift). Results revealed a significant increase of AS gain only in the adaptation condition. Moreover, testing pro-saccades (PS) before and after exposure revealed a significant increase of leftward PS gain in the adaptation condition. This transfer of adaptation supports the hypotheses of a motor level of AS adaptation and of a visual level of AS vector inversion. Together with data from the literature, these results also provide new insights into adaptation and planning mechanisms for AS and for other subtypes of voluntary saccades.

Introduction

Saccadic adaptation is a sensorimotor plasticity mechanism that permanently maintains saccade accuracy despite lasting physiological or pathological changes of the saccadic system. Adaptation of visually guided saccades is thus conceived as part of the foveation mechanism. Therefore, it might appear impossible to adapt anti-saccades (AS) because, in this task, the foveating pro-saccade (PS) is inhibited and replaced by a voluntary saccade aimed at a “virtual” target located opposite to the “real” target (Hallett, 1978). Demonstrating plastic modification of AS would reveal that accuracy-keeping mechanisms of saccades are active even when they aim at a virtual target. If so, a transfer of AS adaptation to PS would further reveal whether common sensorimotor mechanisms between AS and foveating saccades take place at the visual or motor level.

When we produce a saccadic eye movement toward an object of interest, target eccentricity and movement extent match, defining similar vectors. In the AS task, these visual and motor

vectors are dissociated, because they point in opposite directions. Although neurophysiological studies could not conclude the visual or motor level of vector inversion during AS programming (Schlag-Rey et al., 1997; Sato and Schall, 2003; Schall, 2004; Zhang and Barash, 2004), Collins et al. (2008) demonstrated that vector inversion occurred upstream of the site of PS adaptation and concluded that it is the visual vector that is inverted. However, the level of PS adaptation is also debated because it may occur at the level of the interpretation of visual eccentricity or at the level of transforming the resulting visual vector into a motor vector. Different adaptation levels have been proposed depending on the category of PS and on the direction of the target step used in the McLaughlin (1967) adaptation protocol. Investigating the transfer of adaptation to other categories of saccades (including AS), hand movements, or perceptual localization judgments, several studies led to the general conclusion that reactive saccades (triggered by external stimuli) may adapt at a motor level, whereas voluntary saccades (triggered based on internal goals) may adapt at the visual level (Zimmermann et al., 2011; Zimmermann, 2013) or both visual and motor levels (Cotti et al., 2007, 2009; Zimmermann and Lappe, 2009; for review, see Pélisson et al., 2010). In parallel, it has been proposed that outward adaptation (increased amplitude) relies on earlier visual levels compared with inward adaptation (decreased amplitude) (Panouillères et al., 2009; Schnier et al., 2010; Zimmermann and Lappe, 2010; Zimmermann et al., 2011; Zimmermann, 2013). Here, we applied an outward adaptation protocol to voluntary leftward saccades elicited by right-sided visual targets (AS) and therefore expected adaptation of AS, if present, to occur at a

Received Jan. 8, 2013; revised July 5, 2013; accepted July 14, 2013.

Author contributions: D.L.-B., L.P., C.T., and D.P. designed research; D.L.-B. performed research; R.S. contributed unpublished reagents/analytic tools; D.L.-B. analyzed data; D.L.-B., L.P., C.T., and D.P. wrote the paper.

This work was funded by PHRC 2010 (C.T., principal investigator). This work was performed within the framework of the LABEX CORTEX (Grant ANR-11-LABX-0042) of University of Lyon, within the Investments in the Future Programme (Grant ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency. We thank M. Panouillères, A. Z. Khan, and P. Vindras for their comments on a previous version of this manuscript.

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence should be addressed to Delphine Lévy-Bencheton, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, Unit 1028, CNRS Unit 5292, ImpAct Team, F-69676 Bron, France. E-mail: delphine.levy-bencheton@inserm.fr.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.0077-13.2013

Copyright © 2013 the authors 0270-6474/13/3313489-09\$15.00/0

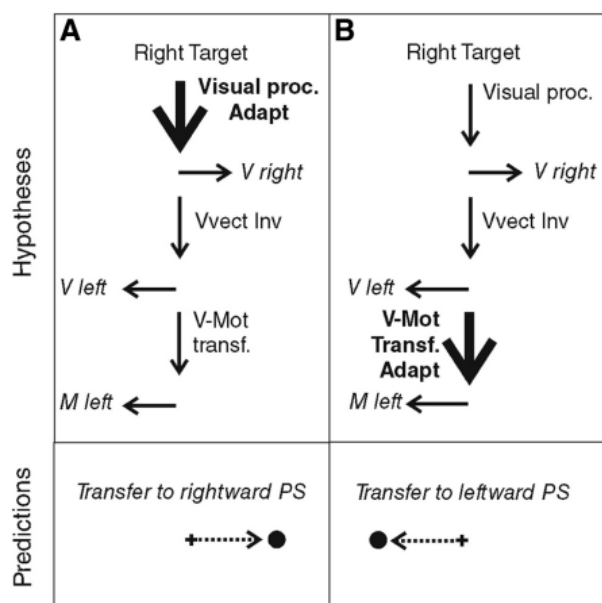


Figure 1. Predictions of the adaptation level of AS in case of visual vector inversion (VVect Inv). The schematics shown in the top indicate the hypothesized sites of adaptation (Adapt: bold font and thick arrow) of leftward AS. Visual proc., Visual processing; V-Mot transf., visuomotor transformation. The bottom represents the predicted transfer to PS. **A**, Visual adaptation hypothesis. Adaptation occurs at the level of visual processing of the target and leads to a transfer to rightward PS. **B**, Motor adaptation hypothesis. Adaptation occurs at a motor level, downstream of the vector inversion. In this case, adaptation of leftward AS should transfer to leftward PS.

visual level. According to this visual adaptation hypothesis (Fig. 1A), leftward AS adaptation should transfer to the rightward PS (with the same visual processing). In contrast, if we consider the motor adaptation hypothesis (Fig. 1B), we expect adaptation of leftward AS to transfer to the leftward PS (with the same motor vector), as long as it is the visual vector that is inverted (Collins et al., 2008).

Materials and Methods

Participants

Eight volunteers (six females, two males; age range, 23–35 years), without any neurological or ophthalmological history and with normal or corrected-to-normal vision, participated in the study. Each subject performed the three conditions described below, in three sessions separated by at least 1 week. All procedures were approved by the local ethical committee on human experimentation (Comités de Protection des Personnes Sud-Est III), in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki (number 2008-057B). Written informed consent was obtained from all subjects.

Experimental setup

Subjects were seated 57 cm from a computer screen (140 Hz vertical refresh rate), with their head maintained in a chin rest. They were presented visual targets (0.6 cm black disks) on a gray background. The screen was controlled by a Visual Stimuli Generation system (Cambridge Research Systems). Horizontal and vertical positions of the right eye were continuously recorded using an infrared Eye-Tracker system (Cambridge Research Systems). An infrared camera was mounted above the chin rest, allowing high-frequency (250 Hz) acquisition of the eye images that were reflected by a 45° tilted mirror located in front of the subject; the half-reflecting mirror allowed unrestricted, binocular vision. Before each session, eye-tracker signal was calibrated by asking the subject to successively fixate nine positions on the screen, providing right eye position with a resolution of 0.05° and an accuracy of 0.125°–0.25°.

Adaptation and control exposure phases

In the adaptation condition and the control conditions (delayed-shift and no-shift), subjects were submitted to an exposure phase during which they performed leftward AS and were provided with a movement-contingent feedback target.

Tasks common to all three exposure phases. Each subject looked at the central fixation point (FP). After a random time (range, 1100–1500 ms), a peripheral target was presented on the horizontal meridian, randomly at 6°, 9°, or 12° to the right of the central FP (overlap paradigm). The subject was instructed to maintain his/her eyes on the FP until the appearance of the peripheral target and then to execute a saccade of the same amplitude in the opposite direction (leftward) in a self-paced manner, as accurately as possible. The subject was required to execute this AS within 1 s after target presentation. As soon as the AS was detected (eyes reaching a velocity threshold of 80°/s), the FP and peripheral target were extinguished. After completion of the AS (eye velocity below 30°/s), a feedback target was presented for 500 ms at a location and a timing that depended on the condition (see below). Then, the feedback target disappeared and the subject had to shift his/her gaze back to the center of the screen in preparation of the next trial. A total of 240 trials (80 for each target position) were performed during the exposure phase of each condition, lasting ~20 min.

Spatiotemporal criterion used for feedback target presentation. In all exposure trials, the feedback target was presented only if the eye displacement met the following spatiotemporal criterion: the feedback target was presented as soon as the eye displacement reached a minimum of 90% of the target distance (spatial threshold), if this occurred in a time range of 500 ms after the initiation of ocular displacement (temporal window). This temporal window was used to include the execution of secondary saccades that are frequently observed in the AS task (22% of the trials across all conditions). An example is illustrated in Figure 2 for a target presented at 9° to the right: in this case, the threshold eye position was situated at 8.1° to the left (90% of the desired saccade size). If the spatiotemporal criterion was fulfilled, after completion of either the primary AS (Fig. 2A) or additional corrective saccades (Fig. 2B), the feedback target was presented at a time and position described below, together with a short and high-pitch “success” sound (450 Hz, 110 ms). In ~6% of the trials (across all three conditions), this spatial threshold was not reached by eye position within the allocated 500 ms time range (Fig. 2C); in this case, a longer and lower-pitch “error” sound (35 Hz, 931 ms) occurred and the feedback target was not presented.

Adaptation condition. To establish whether it is possible to adapt AS, this condition was systematically performed first for each subject (Fig. 3B1). To induce adaptation, the feedback target was systematically presented with a leftward shift (outward adaptation) representing 10% of the actual eye displacement with respect to the endpoint of eye movement detected online. The feedback target was turned on as soon as the spatiotemporal criterion was fulfilled, without any delay (0 ms).

Control conditions. The two control conditions were performed in random order and designed to induce the same AS responses as in the adaptation condition but without producing adaptation (Fig. 3B2,B3). The first condition (delayed-shift) was based on the fact that delaying the presentation of the feedback target is known to prevent adaptation (Fujita et al., 2002), and the second condition (no-shift) used veridical feedback target information (no target shift). Each of the two control tasks differed from the adaptation condition by a single parameter. (1) For the delayed-shift condition (Fig. 3B2), the feedback target was presented at the same spatial location as in the adaptation condition (10% outward shift) but not immediately. Instead, the presentation of the feedback target was delayed by 800 ms from the time the spatiotemporal criterion was fulfilled. (2) In the no-shift condition (Fig. 3B3), the feedback target was presented at the same time as in the adaptation condition (0 ms delay) but at the true mirror target position, regardless of the final eye position.

Pre-phase and post-phase

PS and AS without feedback were recorded immediately before (pre-) and after (post-) the exposure phase for each adaptation or control condition. The FP location and duration, the saccade detection threshold,

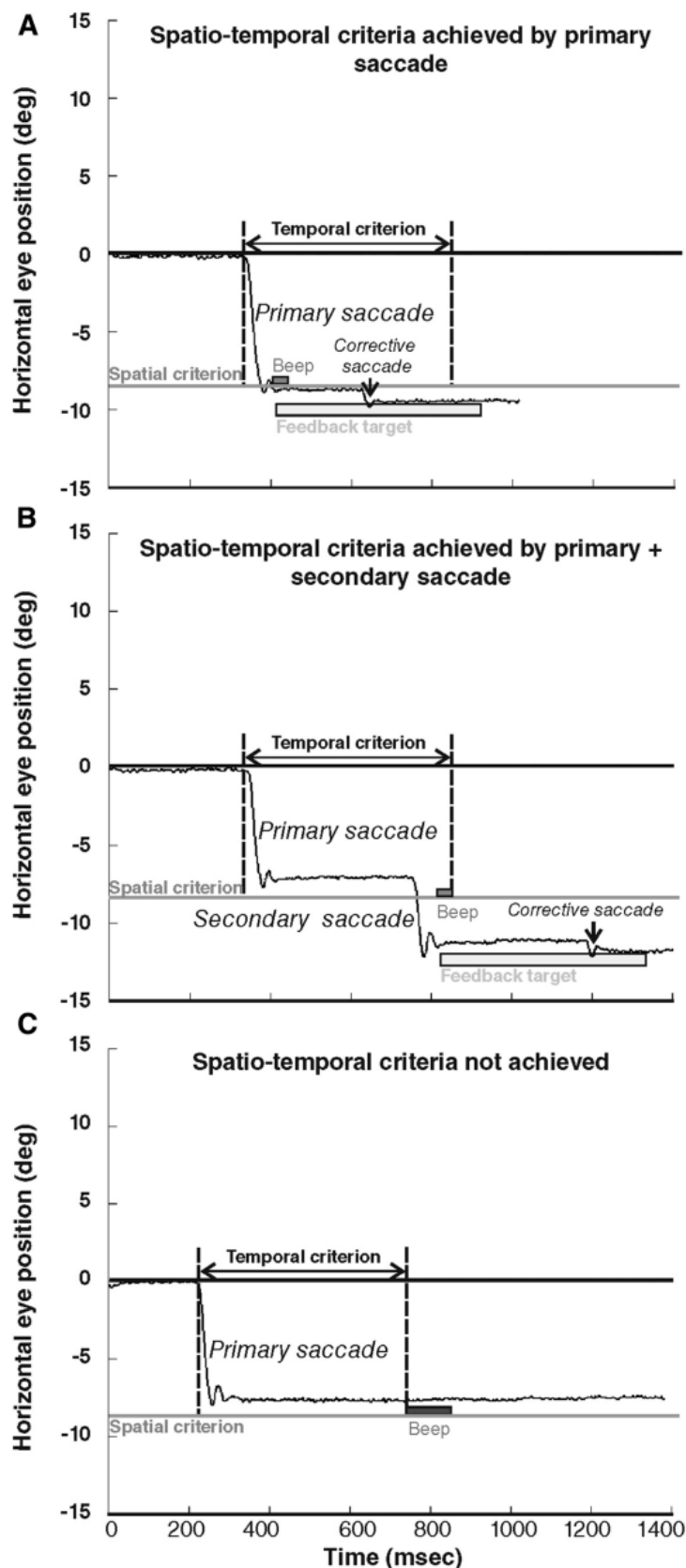


Figure 2. Oculomotor behavior during the adaptation exposure phase, exemplified by responses of subject 2 to the 9° target. The black line represents the horizontal eye position (in degrees) according to time (in milliseconds). Negative values represent left eye positions. The gray line represents the minimum amplitude required for the feedback target occurrence (spatial criterion). The

and the sound signaling the end of each trial were the same as during the exposure phases. Other parameters differed as detailed below.

PS. Simultaneously with the extinction of the central FP, a peripheral target was presented randomly at 9° in the right or left visual field, on the horizontal meridian. The subject was asked to look toward this peripheral target, which was extinguished as soon as saccade onset was detected. There were a total of 24 trials (12 trials for each direction) before and after exposure in each condition.

AS. While the FP was still on the screen, a peripheral target was presented randomly at 9° in the right or left visual field, on the horizontal meridian (Fig. 3A). The subject had to produce a saccade in the direction opposite to this peripheral target with an amplitude corresponding to the target eccentricity. FP and peripheral target were simultaneously switched off as soon as saccade onset was detected. There were a total of 24 trials (12 for each direction) before and after exposure in each condition.

In the pre-phase, PS were tested first, whereas in the post-phase, AS were tested first. Indeed, classically, the adapted saccades (here AS) are recorded immediately before and after the adaptation procedure (pre-phase and post-phase, respectively) with no visual feedback to test for adaptation aftereffects (retention). Consequently, saccades of another category (here PS) are elicited at the beginning and the end of the pre-phase and post-phase, also with no visual feedback, to test for adaptation transfer.

Data analyses

Horizontal eye movements were analyzed offline using a program developed in the laboratory under MATLAB version 7.8 (MathWorks). The beginning and end of saccades were automatically detected on the basis of 80°/s velocity threshold. They were verified and corrected when necessary by the experimenter. The actual saccade amplitude was calculated as the difference between the final and initial eye positions. The desired saccade amplitude was calculated as the difference between the peripheral target position and the initial eye position. The gain of each primary saccade was calculated as the ratio between the actual and desired saccade amplitudes.

temporal criterion is the 500 ms period initiated at the beginning of the saccade (vertical dotted lines). In **A** and **B**, the eyes crossed the spatial criterion by one (**A**) or two (**B**) saccades executed in due time relative to the temporal criterion. Light gray rectangle illustrates the 500 ms presentation of the feedback target occurring at the completion of the first saccade that crossed the spatial criterion (note the corrective saccade elicited by the feedback target). In **C**, the primary saccade does not reach the spatial criterion, and no other saccade was performed by the subject within the temporal criterion; therefore, no feedback target was presented. Auditory feedback is also represented immediately after the saccade crossed the spatial criterion in **A** and **B** (high-pitch “success” sound) and at the end of the temporal criterion in **C** (low-pitch “error” sound).

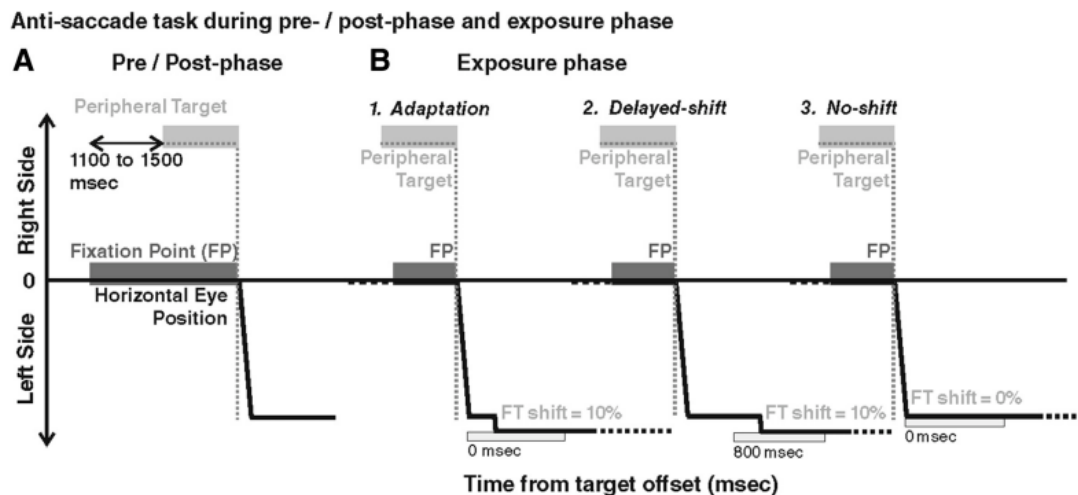


Figure 3. Anti-saccade task during pre-phase, post-phase, and exposure phase. In all cases (pre/post-phase and exposure phase), the FP is presented first, followed by a peripheral target presented in the right visual field (at 9° in these examples). The AS (thick black line) is performed in a self-paced manner to the left visual field (downward deflection). Both FP and target are extinguished at AS onset. In the pre-phase and post-phase (**A**), no feedback target is provided, whereas in exposure phase (**B**), a feedback target is systematically presented (FT, light gray rectangle), with different parameters according to the condition. In the adaptation condition (**B1**), the feedback target is presented at the time of AS completion (0 ms), at a location shifted outward from the AS response endpoint by a shift representing 10% of the AS response amplitude. In the delayed-shift condition (**B2**), the feedback target is also presented at the shifted location (same 10% shift) but after a 800 ms delay. In the no-shift condition (**B3**), the feedback target is presented immediately after AS completion (0 ms delay) but at the mirror position of the peripheral target (no shift). Note that, in the pre-phase and post-phase, both rightward AS and rightward and leftward PS were also performed (data not shown).

Exposure phase analyses. For each subject, the regression slope of the relationship between primary saccade gain and time (trial number) was calculated, separately for the three target eccentricities and the three conditions. Subjects had been encouraged to blink only after the end of each trial, when moving their eyes back to the center of the screen, such that only a few trials with blinks had to be removed ($1.63 \pm 0.26\%$ of total trials).

Pre-phase and post-phase analyses. For each subject, the mean saccadic gain was calculated separately for PS and AS, for left and right targets, and for the pre-phase and post-phase. Trials with blink were removed ($1.51 \pm 0.58\%$ of total trials). To evaluate the adaptation aftereffect of AS and the transfer of adaptation to PS, we calculated the percentage gain change between pre-phase and post-phase as follows:

$$\text{Percent gain change} = \frac{\text{mean gain post} - \text{mean gain pre}}{\text{mean gain pre}} \times 100.$$

We noticed that, despite the fact that the target was extinguished at saccade onset in pre-phase and post-phase, secondary saccades were often (30% of the trials) generated after the primary saccade execution, in either the same (outward) or the opposite (inward) direction as the primary saccade. Thus, we performed an additional analysis of percentage gain change between pre-phase and post-phase in which the total eye displacement was computed by taking into account all secondary saccades that occurred within 500 ms after the offset of primary saccade.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with the Statistica 9 software (Statsoft). For the exposure phase, the regression slope of the saccade gain versus trial number relationship was computed for each subject and each target eccentricity. A factorial ANOVA was performed to test the potential effect of condition and eccentricity on the regression slopes. If a condition effect was demonstrated, the regression slopes were compared with a *t* test to the standard value (0) for each condition to decide whether saccade gain evolved significantly over the time of exposure. For the pre-phase and post-phase, three-way ANOVAs were performed on the gain of both the primary saccade and the total eye displacement, separately for each condition, with type (AS, PS), direction (leftward, rightward), and phase (pre-, post-) as factors. If a phase effect was demonstrated, the percentage gain changes were compared with a *t* test to the standard value (0), for both the primary saccade and for the total eye

displacement, to assess any significant gain change between pre-phase and post-phase. Significant level was set at $p < 0.05$ and corrected for multiple comparisons with false discovery rate (FDR; Benjamini and Hochberg, 1995).

Results

To assess the efficiency of adaptation, we analyzed the changes of AS gain that took place both during the exposure phase and the post-phase relative to the pre-phase.

AS gain changes during exposure phases

Example of subject 4

In the adaptation condition, the regression slopes of the relationship between AS gain and trial number for the 6°, 9°, and 12° target eccentricities were positive, i.e., signaling an increase of AS gain, and significantly different from 0 (target regression slope = 0.0014, $p = 0.0092$; target regression slope = 0.0013, $p = 0.0007$; and target regression slope = 0.001, $p < 0.0001$, respectively; Fig. 4A). For the control conditions, only the no-shift condition revealed a significant gain decrease of AS to the 12° target (slope = -0.0005 , $p = 0.0039$; Fig. 4C).

All subjects

A factorial ANOVA was performed on the regression slopes of all subjects to test the effects of target eccentricity and conditions (Fig. 4D). There was no effect of eccentricity ($F_{(2,42)} = 1.60$, $p = 0.225$) and also no interaction between condition and eccentricity ($F_{(4,42)} = 0.134$, $p = 0.96$) but a main effect of condition ($F_{(2,4)} = 4.51$, $p = 0.016$). We observed a significant gain increase during the exposure phase in the adaptation condition (regression slope significantly different from 0: $t_{(23)} = 2.58$, $p = 0.0165$) but not in the control conditions (delayed-shift, $t_{(23)} = 0.46$, $p = 0.64$; no-shift, $t_{(23)} = -0.91$, $p = 0.37$; FDR-corrected p value for multiple comparisons = 0.0166).

Adaptation aftereffects and transfers

Latencies of AS (adaptation, 314 ms; delayed-shift, 331 ms; no-shift, 314 ms) were longer than latencies of PS (adaptation, 215

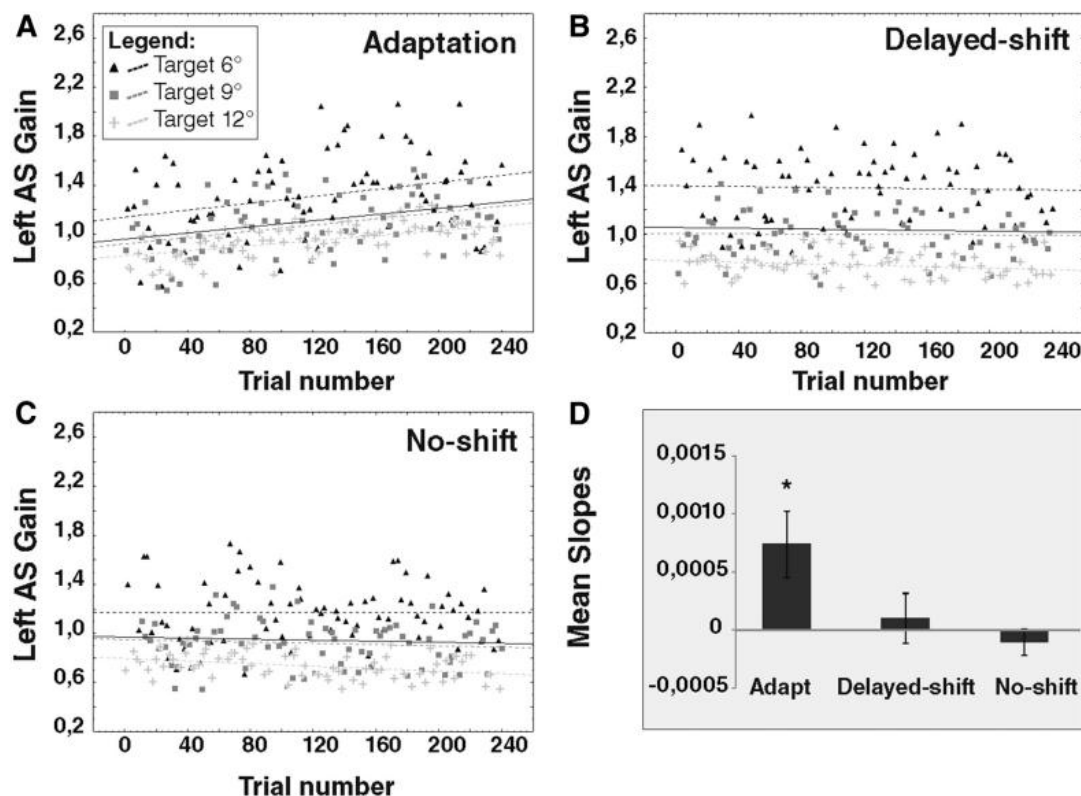


Figure 4. Regression slopes of left AS gain for one representative subject (subject 4) during exposure phases. The gain of leftward AS (L-AS) performed during the exposure phase of the adaptation condition (**A**), delayed-shift condition (**B**), and no-shift condition (**C**) is represented separately for each target (6°, black triangles; 9°, dark gray squares; 12°, light gray plus signs). Dotted lines represent the slopes of the linear relationship between AS gain and trial number for each target. Black thick line represents the slope of the averaged relationship of the three target eccentricities pooled together. In the adaptation condition, the slope of all three relationships (6°, 9°, 12°) between AS gain and trial number is significantly larger than 0. In the no-shift condition, the slope of the 12° relationship is significantly smaller than 0. All other relationships are not significant. **D** represents the slopes averaged over all subjects separately for each condition. Asterisk indicates significant differences relative to 0 (*t* tests).

ms; delayed-shift, 226 ms; no-shift, 227 ms), as classically observed in the literature (Hallett, 1978; Munoz and Everling, 2004).

Repeated-measures ANOVA were performed on the primary saccade gain and on the total eye displacement gain (including secondary saccades made within 500 ms after the offset of primary saccade) with the following four factors: (1) condition (adaptation, delayed-shift, no-shift); (2) type (AS, PS); (3) direction (leftward, rightward); and (4) phase (pre-, post-). With both gain parameters, we found a main effect of condition ($F_{(2,14)} = 6.536$, $p = 0.009$; $F_{(2,14)} = 5.462$, $p = 0.017$), which led us to perform three-way repeated-measures ANOVAs for each condition separately.

Adaptation condition

The three-way repeated-measures ANOVA revealed a direction \times phase interaction that just reached significance for the primary saccade gain ($F_{(1,7)} = 5.486$, $p = 0.05$) and that was also significant for the total eye displacement gain ($F_{(1,7)} = 10.89$, $p = 0.013$; Fig. 5, left column). There was no significant type \times phase interaction ($F_{(1,7)} = 2.34$, $p = 0.169$ for primary; $F_{(1,7)} = 3.30$, $p = 0.11$ for total eye displacement) nor any three-level interaction ($F_{(1,7)} = 0.145$, $p = 0.71$; $F_{(1,7)} = 2.85$, $p = 0.13$ for primary and total eye displacement, respectively). These results indicate that pre-post differences of saccade gain related to AS adaptation depend only on the motor direction of saccades and not on their type (AS or PS). Indeed, the percentage gain change of rightward

AS and rightward PS did not differ from 0 for both primary saccade ($t_{(7)} = 0.63$, $p = 0.54$; $t_{(7)} = -1.10$, $p = 0.30$, respectively) and total eye displacement analyses ($t_{(7)} = -0.17$, $p = 0.86$; $t_{(7)} = -1.12$, $p = 0.29$, respectively). In contrast, the percentage gain change of primary saccades for the leftward AS (10.8%) and leftward PS (3.2%) differed significantly from 0 ($t_{(7)} = 2.49$, $p = 0.041$; $t_{(7)} = 3.36$, $p = 0.01$, respectively; Fig. 5, left column) but remained significant only for the leftward PS after correction for multiple comparisons (FDR-corrected p value = 0.025). Moreover, when we took into account the corrective saccade in the total eye displacement analysis, the gain increase of the leftward AS (12.8%) and the leftward PS (2.9%) still significantly differed from 0 ($t_{(7)} = 3.43$, $p = 0.0109$; $t_{(7)} = 3.30$, $p = 0.0129$, respectively; FDR-corrected p value for multiple comparisons = 0.025). In contrast, for rightward saccades, the percentage gain change remained nonsignificant in the total eye displacement analysis ($t_{(7)} = -0.17$, $p = 0.86$; $t_{(7)} = -1.12$, $p = 0.29$, respectively, for rightward AS and rightward PS), confirming the specificity of adaptation transfer to leftward PS. The percentage of transfer (percentage gain change of leftward PS divided by percentage gain change of leftward AS) comes up to 18.8% in the primary saccade analysis and to 14.6% in the total eye displacement analysis.

Delayed-shift condition

The three-way repeated-measures ANOVA in the delayed-shift condition revealed significant effects of the type \times direction \times

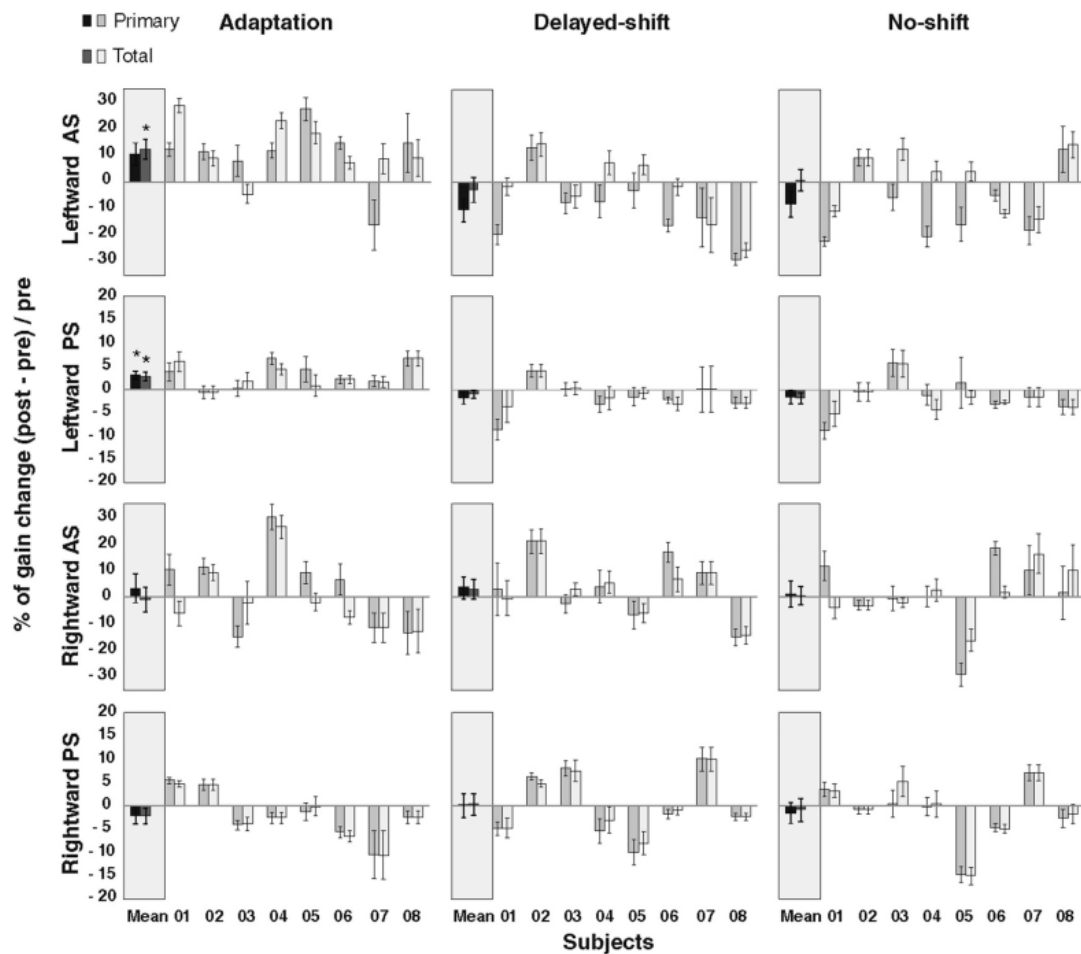


Figure 5. Percentage gain change of primary saccade and of total eye displacement during pre-phase and post-phase. Positive (negative) value refers to a gain increase (decrease) in post-phase compared with pre-phase. Each subject (1 to 8) is represented for each condition, direction, and type of saccades, as well as the average over all subjects (mean). The first (darker) bar of each pair represents the gain change of the primary saccade, whereas the second (lighter) bar is the gain change of the total eye displacement. Asterisks indicate significant differences relative to 0 (*t* tests). Error bars represent SE.

phase interaction and of the direction \times phase interaction ($F_{(1,7)} = 10.17, p = 0.015$; $F_{(1,7)} = 7.36, p = 0.03$, respectively) for the primary saccade gain and only a nonsignificant type \times direction \times phase interaction effect for the total eye displacement gain ($F_{(1,7)} = 3.88, p = 0.09$; Fig. 5, middle column). The percentage gain change of leftward AS between the pre-phase and post-phase (-10.3% in the primary analysis and -2.5% in the total eye displacement analysis) did not differ from 0 ($t_{(7)} = -2.33, p = 0.052$; $t_{(7)} = -0.55, p = 0.59$, respectively, for the two analyses), as well as for the other type and direction of saccades (for primary saccades and total eye displacement, respectively: rightward AS, $t_{(7)} = 0.85, p = 0.42$; $t_{(7)} = 0.82, p = 0.43$; leftward PS, $t_{(7)} = -1.35, p = 0.22$; $t_{(7)} = -1.02, p = 0.34$; rightward PS, $t_{(7)} = 0.02, p = 0.98$; $t_{(7)} = 0.18, p = 0.85$).

No-shift condition

The three-way repeated-measures ANOVA did not reveal any significant effect in the no-shift condition in both the primary saccades and the total eye displacement analyses (Fig. 5, right column). Accordingly, the percentage gain change between the pre-phase and post-phase for leftward AS (-8.02% with primary saccade analysis and 1.1% for total eye displacement analysis) was not different from 0 ($t_{(7)} = -1.69, p = 0.13$; $t_{(7)} = 0.27, p = 0.79$,

respectively, for the two analyses), as well as for the other types and directions of saccades (for primary saccades and total eye displacement, respectively: rightward AS, $t_{(7)} = 0.23, p = 0.82$; $t_{(7)} = 0.18, p = 0.85$; leftward PS, $t_{(7)} = -0.96, p = 0.37$; $t_{(7)} = -1.44, p = 0.19$; rightward PS, $t_{(7)} = -0.65, p = 0.53$; $t_{(7)} = -0.32, p = 0.75$).

Number and direction of secondary saccades in pre-phase and post-phase

To understand the differences between the primary saccade and the total eye displacement analyses observed for leftward AS (Fig. 5), we calculated the number of inward and outward secondary saccades in pre-phase and post-phase (Table 1).

χ^2 tests allowed us to test for each condition (adaptation, delayed-shift, and no-shift) whether the relative number of inward and outward secondary saccades significantly differed between pre-phase and post-phase. Results showed that there were many more outward secondary saccades in addition to a decrease of inward saccade number in the post-phase compared with the pre-phase for the delayed-shift and the no-shift conditions ($\chi^2 = 10.99, p < 0.001$; $\chi^2 = 14.83, p < 0.001$, respectively). These changes compensated for the gain decrease of leftward primary AS observed during the control exposure phases. In the adap-

Table 1. Number and direction of secondary saccades in pre-phase and post-phase

	Adapt		Delayed-shift		No-shift	
	Pre-phase	Post-phase	Pre-phase	Post-phase	Pre-phase	Post-phase
Inward	15	15	14	3	13	2
Outward	11	20	15	28	10	26
All	26	35	29	31	23	28

χ^2 tests were performed to test the difference between pre-phase and post-phase of the relative number of inward and outward secondary saccades. Number of secondary saccades averaged over all subjects for the leftward AS trials, in the pre-phase and post-phase of the three conditions.

tation condition, no significant change was found between the relative number of inward and outward secondary saccades ($\chi^2 = 1.31$, $p = 0.25$).

Discussion

This study is the first demonstration of adaptation of AS. A significant increase of AS gain was observed during the exposure phase, only in the adaptation condition. In addition, this adaptive effect persisted after the adaptation exposure phase, resulting in a gain increase in the post-phase compared with the pre-phase (aftereffect), reaching significance when secondary saccades were taken into account. Srimal and Curtis (2010) have already reported a contribution of secondary saccades to the adaptation of memory-guided saccades, a task in which saccades are made to the remembered location of a previously flashed target and thus, like in the AS task, to a mental representation of the target, i.e., a “virtual” target. Despite there being no visual feedback during the pre-phase and post-phase, eye displacement sometimes continued after the primary saccade execution, as if the subject felt that he/she was inaccurate with respect to his mental representation of target position. This interpretation of a role of secondary saccades is also highly consistent with the control conditions in which the (nonsignificant) decrease of primary saccades gain between the pre-phase and post-phase, probably as a result of fatigue (Golla et al., 2008), was compensated for by an increase of the number of outward secondary saccades, thus leading to a very small residual gain change of total eye displacement.

In our paradigm, we provided different visual and auditory feedbacks according to the correct or incorrect execution of AS (i.e., matching or not the spatiotemporal criterion). Delivering such types of sensory feedback contingent on saccade performance has been shown to produce saccade amplitude changes through reinforcement learning (Madelain et al., 2011). However, given that in our study the spatiotemporal criterion to provide these feedbacks was exactly the same in all three conditions, we are confident that the AS gain change demonstrated specifically in the adaptation condition results from sensorimotor adaptation mechanisms. This conclusion is further supported by the fact that this change matches some well-known characteristics of adaptation: (1) the gain of rightward AS was never modified in any of the three conditions (directional specificity); and (2) the gain change persisted in the post-adaptation phase (aftereffect).

In summary, this study demonstrates that accuracy-keeping mechanisms known so far for saccades aimed at a visual target are active even when saccades are aimed at a virtual target. This similarity suggests common visuomotor control mechanisms between foveating and non-foveating saccades, but which visual or motor level will be discussed in the following paragraphs.

We could expect that outward adaptation of AS would involve an early level of the visuomotor chain of processing

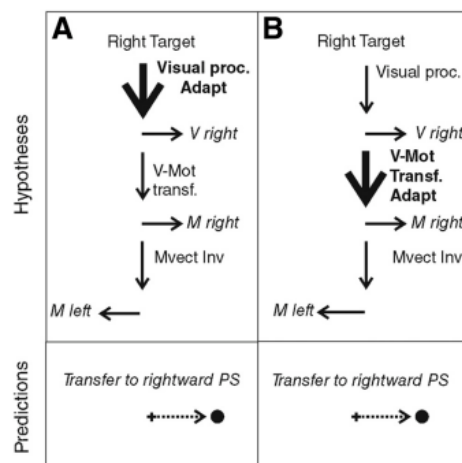


Figure 6. Predictions of the adaptation level of AS in case of motor vector inversion (Mvect Inv.). As in Figure 1, the top indicates the hypothesized sites of adaptation (Adapt: bold font and thick arrow) of leftward AS, and the bottom represents the predicted transfer to PS. Visual proc., Visual processing; V-Mot transf., visuomotor transformation. **A**, Visual adaptation hypothesis. Adaptation occurs at the level of visual processing of the target, upstream of the motor vector inversion (Mvect Inv.) and thus leads to a transfer to rightward PS. **B**, Motor adaptation hypothesis. Adaptation occurs at a motor level but still upstream of the motor vector inversion, thus again transferring to right-PS.

because (1) the outward adaptation procedure has been proposed to take place at the visual level (Panouillères et al., 2009; Schnier et al., 2010; Zimmermann and Lappe, 2010; Schnier and Lappe, 2011), and (2) the adaptation of scanning saccades, another subtype of voluntary saccades, has been suggested to involve a visual level (Cotti et al., 2007, 2009; Schnier et al., 2010; Zimmermann and Lappe, 2010; Zimmermann et al., 2011; Zimmermann, 2013). Accordingly, we predicted that the processing (Fig. 1, visual proc) leading to the right visual vector (Fig. 1, V right) would be modified during adaptation of leftward AS, which should then transfer to the rightward PS. Contrasting with this prediction, we did not observe any modification of rightward PS but instead a significant increase of the leftward PS gain, regardless of whether secondary saccades were taken into account. This transfer of leftward AS specifically to leftward PS (saccades of same motor direction) suggests that AS adaptation does not occur at a visual level but is rather confined at a motor level (i.e., a modification of the M left vector in Fig. 1B).

Another main implication of this study is to address directly the level (visual or motor) at which both adaptation and vector inversion of AS programming take place. In contrast to previous studies investigating AS in relation to saccadic adaptation (Collins et al., 2008; Cotti et al., 2009; Panouillères et al., 2009), we could directly address each of these two questions without making any assumption on the other. Indeed, the transfer of AS adaptation to PS performed in the same (leftward) direction fits exclusively with the prediction that combines the motor adaptation hypothesis with the visual vector inversion hypothesis (Fig. 1B), with the latter being consistent with the conclusion of Collins et al. (2008). Had we found a significant transfer to rightward PS, no distinction could have been provided between the hypothesis illustrated in Figure 1A and those associated with a motor vector inversion illustrated in Figure 6, A (visual adaptation hypothesis) and B (motor adaptation hypothesis).

Finally, the percentage of adaptation transfer to PS allowed us to discuss the status of AS with respect to other subtypes of voluntary saccades and to speculate on the neural substrate of adaptation of saccadic responses toward virtual targets. The percentage of transfer to leftward PS (reactive saccades) was only partial (18.8%), suggesting that, although at a purely motor level (no transfer to rightward PS; see above), the site of AS adaptation cannot be a neural substrate that is common for the execution of all types of saccades (such as the brainstem, cerebellum, or superior colliculus). Instead, this partial transfer indicates a partial overlapping between the neural substrates involved in the motor programming of AS (non-visually guided voluntary saccades) and those involved in the motor programming of PS (visually guided reactive saccades). How does this percentage of transfer to reactive saccades of the same motor direction compare with the transfer of other types of voluntary saccades? Previous studies testing the transfer of voluntary saccades adaptation to reactive saccades showed that scanning saccades adaptation does transfer well (79%) (Alahyane et al., 2007), whereas memory-guided saccades adaptation transfers much less (14.3%) (Fujita et al., 2002). This suggests that the programming of reactive saccades (1) shares a common substrate near the final common pathway with scanning saccades but in contrast (2) only shares restricted substrate with memory-guided saccades. Because we also suggest here a partial overlapping between the neural substrates involved in AS and in reactive saccades programming, these transfer studies altogether suggest that AS might share neural substrates with memory-guided saccades. This last assumption is consistent with AS and memory-guided saccades both belonging to the non-visually guided category of voluntary saccades (Deubel, 1999; Hopp and Fuchs, 2010). Indeed, in both cases, visual information about goal location is absent at the time of saccade initiation. A parallel can be drawn between the possible neural substrates of these two types of non-visually guided saccades, both involving the prefrontal cortex in their generation (Munoz and Everling, 2004). As for the site of adaptation of memory-guided saccades, a study showed deficits in Parkinson's disease patients, and the authors of this study suggested an involvement of the basal ganglia or of the output of the dorsolateral prefrontal cortex to the basal ganglia (MacAskill et al., 2002). Our interpretation regarding the level of AS vector inversion might be relevant regarding these possible cortical and subcortical substrates for AS adaptation. Indeed, our study suggests that AS adaptation is located downstream of the neural substrates of AS vector inversion. Neurophysiological studies have repeatedly demonstrated that the vector inversion could take place in the prefrontal cortex (Funahashi et al., 1993), the frontal eye field (Sato and Schall, 2003; Schall, 2004; Moon et al., 2007), or parietal eye field (Zhang and Barash, 2000; Nyffeler et al., 2007; Van Der Werf et al., 2008). Then, assuming that, as discussed above, the AS adaptation site is similar to the memory-guided saccade adaptation site, our conclusion supports the hypothesis that AS adaptation also involves subcortical structures, such as the basal ganglia. Testing this hypothesis will require additional behavioral studies measuring directly the reciprocal transfers of adaptation.

In conclusion, the present study demonstrates that AS can be adapted, thereby proving that the brain can adapt movements aimed at virtual targets. In addition, the adaptation transfer to PS of the same motor direction allowed us to locate the site of AS

adaptation relative to the site of AS vector inversion but also the adaptation site of AS relative to other types of voluntary saccades. Finally, in combination with previous studies, we suggest that memory-guided saccades and AS share common adaptive substrates.

References

- Alahyane N, Salemme R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Péli-son D (2007) Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135:107–121. CrossRef Medline
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 57:289–300.
- Collins T, Vergilino-Perez D, Delisle L, Doré-Mazars K (2008) Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 99:2708–2718. CrossRef Medline
- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007) Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98:602–612. CrossRef Medline
- Cotti J, Panouillères M, Munoz DP, Vercher JL, Péli-son D, Guillaume A (2009) Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587:127–138. CrossRef Medline
- Deubel H (1999) Separate mechanisms for the adaptive control of reactive, volitional, and memory-guided saccadic eye movements. In: *Attention and performance XVII cognitive regulation of performance: interaction of theory and application* (Gopher D, Kori-iat A, eds), pp 697–721. Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology.
- Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M (2002) Selective and delay adaptation of human saccades. *Brain Res Cogn Brain Res* 13:41–52. CrossRef Medline
- Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365:753–756. CrossRef Medline
- Golla H, Tziridis K, Haarmerier T, Catz N, Barash S, Thier P (2008) Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27:132–144. CrossRef Medline
- Hallett PE (1978) Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res* 18:1279–1296. CrossRef Medline
- Hopp JJ, Fuchs AF (2010) Identifying sites of saccade amplitude plasticity in humans: transfer of adaptation between different types of saccade. *Exp Brain Res* 202:129–145. CrossRef Medline
- MacAskill MR, Anderson TJ, Jones RD (2002) Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain* 125:1570–1582. CrossRef Medline
- Madelain L, Paeye C, Wallman J (2011) Modification of saccadic gain by reinforcement. *J Neurophysiol* 106:219–232. CrossRef Medline
- McLaughlin S (1967) Parametric adjustment in saccadic eye movement. *Percept Psychophys* 2:359–362. CrossRef
- Moon SY, Barto JJ, Mikulski S, Polli FE, Cain MS, Vangel M, Härmäläinen MS, Manoach DS (2007) Where left becomes right: a magnetoencephalographic study of sensorimotor transformation for antisaccades. *Neuroimage* 36:1313–1323. CrossRef Medline
- Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218–228. CrossRef Medline
- Nyffeler T, Müri RM, Bucher-Ottiger Y, Pierrot-Deseilligny C, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S (2007) Inhibitory control of the human dorsolateral prefrontal cortex during the anti-saccade paradigm—a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 26:1381–1385. CrossRef Medline
- Panouillères M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Péli-son D (2009) Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101:1550–1559. CrossRef Medline
- Péli-son D, Alahyane N, Panouillères M, Tilikete C (2010) Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1103–1120. CrossRef Medline
- Sato TR, Schall JD (2003) Effects of stimulus-response compatibility on neural selection in frontal eye field. *Neuron* 38:637–648. CrossRef Medline

- Schall JD (2004) On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades. *Vision Res* 44:1453–1467. [CrossRef Medline](#)
- Schlag-Rey M, Amador N, Sanchez H, Schlag J (1997) Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature* 390:398–401. [CrossRef Medline](#)
- Schnier F, Lappe M (2011) Differences in intersaccadic adaptation transfer between inward and outward adaptation. *J Neurophysiol* 106:1399–1410. [CrossRef Medline](#)
- Schnier F, Zimmermann E, Lappe M (2010) Adaptation and mislocalization fields for saccadic outward adaptation in humans. *J Eye Mov Res* 3:1–18.
- Srimal R, Curtis CE (2010) Secondary adaptation of memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 206:35–46. [CrossRef Medline](#)
- Van Der Werf J, Jensen O, Fries P, Medendorp WP (2008) Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *J Neurosci* 28:8397–8405. [CrossRef Medline](#)
- Zhang M, Barash S (2000) Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature* 408:971–975. [CrossRef Medline](#)
- Zhang M, Barash S (2004) Persistent LIP activity in memory antisaccades: working memory for a sensorimotor transformation. *J Neurophysiol* 91:1424–1441. [Medline](#)
- Zimmermann E (2013) Reference frames in saccade adaptation. *J Neurophysiol* 109:1815–1823. [CrossRef Medline](#)
- Zimmermann E, Lappe M (2009) Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci* 29:11055–11064. [CrossRef Medline](#)
- Zimmermann E, Lappe M (2010) Motor signals in visual localization. *J Vis* 10:2. [CrossRef Medline](#)
- Zimmermann E, Burr D, Morrone MC (2011) Spatiotopic visual maps revealed by saccadic adaptation in humans. *Curr Biol* 21:1380–1384. [CrossRef Medline](#)

ARTICLE 4

Anti-saccades adaptation in patients with Homonymous Visual Field Defect: new tool for rehabilitation?

- In preparation -

Authors

Delphine Lévy-Bencheton^{1,2}, Denis Pélisson^{1,2}, Myriam Prost¹, Sophie Jacquin-Courtois^{1,3}, Roméa Salemme¹, Laure Pisella^{1,2}, Caroline Tilikete^{1,2,4}

Affiliations

¹CRNL, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Team ImpAct, Bron, F-69676, France

²Lyon I University, Lyon, F-69373, France

³Hospices Civils de Lyon, Hôpital Henry Gabrielle, Lyon, France

⁴Hospices Civils de Lyon, Neuro-ophthalmology Unit, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, F-69677, France

Introduction à l'article 4 : Adaptation des anti-saccades chez les patients souffrant d'un déficit homonyme du champ visuel : un nouvel outil de rééducation ?

Les déficits homonymes du champ visuel survenant après un accident vasculaire cérébral sont, dans la plupart des cas, durables dans le temps et engendrent des difficultés particulièrement importantes dans toutes les tâches requérant la perception visuelle (lecture, tâche de recherche visuelle). Au vu de ces difficultés, il est nécessaire de pouvoir développer des méthodes de rééducation visant à amoindrir le handicap des patients et si possible sur le long terme. Très souvent les méthodes de rééducation se basent sur des stratégies compensatoires avec entraînement des mouvements des yeux vers le champ visuel aveugle. Les patients doivent donc volontairement et consciemment (stratégie top-down) entraîner leur mouvements oculaires, et cet entraînement peut parfois s'étaler sur plusieurs mois. Ces méthodes sont donc coûteuses en temps, en efforts et leurs effets sont bien souvent peu généralisables à d'autres tâches perceptives. Récemment, de nouvelles méthodes plus automatiques et inconscientes (stratégie bottom-up) ont été développées. Ces méthodes permettent d'obtenir des résultats comparables aux méthodes top-down, mais ceci à moindres coûts cognitifs, moins de temps et avec plus de généralisation à d'autres tâches. Nous proposons dans ce travail (faisant l'objet de l'article 4) une nouvelle méthode utilisant l'adaptation des anti-saccades. Pour ce faire nous nous sommes basés sur l'étude précédente en appliquant chez 17 patients souffrant d'un déficit du champ visuel les mêmes conditions d'exposition (Adaptation / Delayed-Shift / No-shift). En plus de mesurer les effets oculomoteurs dans les différentes conditions d'anti-saccades, nous avons regardé l'influence de l'adaptation sur la taille des saccades dans des tâches de lecture et de recherche visuelle de cible parmi des distracteurs (Pop-out et Sériel) en contrastant les résultats obtenus juste avant et après chaque phase d'exposition. Nous avons également mesuré les effets fonctionnels de l'adaptation sur ces deux mêmes tâches en comparant le nombre de mot lus par minutes (lecture) et le temps de recherche visuelle pour trouver la cible (Pop-out et Sériel). Enfin, un questionnaire mesurant la qualité de vie (NEI-VFQ 25) était systématiquement adressé à chaque début de visites qui se déroulaient à 1 mois d'intervalle. Les résultats montrent, de façon inattendue, une stagnation de l'amplitude des anti-saccades durant la condition d'adaptation. Cependant, malgré cette incapacité d'induire une adaptation des anti-saccades chez les patients, il semblerait que le simple fait d'entraîner les saccades vers le champ visuel aveugle ait un effet bénéfique sur les tâches de lecture et de recherche visuelle. Effectivement, nous retrouvons une amélioration des performances dans les mesures fonctionnelles dans les 3 conditions testées (Adaptation / Delayed-Shift / No-shift), même si cette amélioration n'est pas retrouvée à long terme. Nous concluons que pour la première fois un entraînement saccadique de seulement 15 minutes permet d'améliorer les performances des patients dans les tâches de lecture et d'exploration visuelle.

ABSTRACT

Homonymous Visual Field Defects (HVFD) lead to severe impairment in daily life activities requiring visual perception. Some rehabilitation methods based on explicit training of saccadic eye movements (top-down strategy) give efficient functional effects by improving reading or visual exploration times. However, these rehabilitation methods require assiduity and material constraint which limit their use in routine and remain specific to one visual task (either reading or exploration). Our goal was to develop a new rehabilitation method based on faster and implicit -automatic and unconscious- saccadic training eliciting low level plasticity mechanisms (bottom-up strategy). We used anti-saccade Adaptation (tested treatment) in order to increase saccadic amplitude toward the blind hemifield and evaluated its post-effect on reading and visual exploration tasks in comparison with 2 “control” anti-saccade training treatments (Delayed-shift and No-shift). Seventeen chronic HVFD patients suffering from right or left stroke were randomly submitted, each month, successively to one out of three 15 min anti-saccade tasks (exposure phase). The functional effects of exposure phase were tested in pre- and post-tests consisting in a Reading Task and two different Visual Exploration Tasks (Pop-out and Serial). Eye movements were recorded during pre- and post-tests as well as during exposure phases. In addition, quality of life (NEI-VFQ 25) was assessed at the beginning of each visit. Contrary to our results in healthy controls (Lévy-Bencheton et al. 2013), our paradigm failed to elicit robust adaptation of anti-saccades in patients: the slope of gain change as a function of time during the exposure phase was statistically similar in all three conditions. Nevertheless, our results revealed significant functional improvements of both the reading and the visual exploration tasks in all conditions. The NEI-VFQ25 was improved only in right-HVFD patients, independently of the condition. However, we could not demonstrate a long-lasting effect of functional and quality of life improvement. We conclude that, even if the functional effects are not specifically related to the effect of adaptation treatment, the short duration (15 min) of the task and the range of functional improvement (reading and exploring) makes anti-saccade training a potentially interesting bottom-up strategy to be further tested in the arsenal of compensatory treatments for HVFD.

INTRODUCTION

Homonymous Visual Field Defects (HVFDs) refers to binocular deficits of lateral visual field, involving either half field [Homonymous Hemianopia (HH)] or quarter field [Homonymous Quadrantanopia (HQ)]. It occurs in retro-chiasmatic lesions, most frequently consecutive to an ischemic stroke in the territories of posterior or middle cerebral artery (Zhang, Kedar, Lynn, Newman, & Biousse, 2006). Following stroke, less than 10% of the patients show a complete spontaneous recovery of HVFD (Pambakian & Kennard, 1997). More generally, spontaneous recovery following stroke is partial and develops over several days (Gray et al., 1989) or months (Zhang et al., 2006), to become after 6-8 months a chronic visual disorder (Hier, Mondlock, & Caplan, 1983; Zhang et al., 2006). Therefore, many patients keep having difficulties in performing daily life activities such as reading (Zihl, 1995a) or exploring a visual scene (Zihl, 1995b).

Several studies have precisely described the patients' difficulties during visual exploration (Machner et al., 2009; Pambakian, Mannan, Hodgson, & Kennard, 2004; Pambakian, Wooding, Patel, Morland, Kennard & Mannan, 2000; Zangemeister, Oechsner, & Freksa, 1995; Zihl, 1995b) and reading tasks (Gassel & Williams, 1963; Trauzettel-Klosinski & Brendler, 1998; Zihl, 1995a). Beside the perceptive visual field defect, some authors suggest that disorganized eye movements might also contribute to the functional problems (Kerkhoff, Münßinger, Haaf, Eberle-Strauss, & Stögerer, 1992; Zihl, 1995b; Zihl, 1995a). However in some patients, compensatory eye-movement strategies can spontaneously take place with time (Pambakian et al., 2000; Zangemeister et al., 1995) but rarely allow them to reach healthy subjects' performance (Machner et al., 2009). Reading tasks remain difficult (Zihl, 2000) especially in right HVFD and in patients without macular sparing (Upton, Hodgson, Plant, Wise, & Leff, 2003). Therefore, there is much potential for rehabilitation techniques that have been developed during the last decades. Except for the optics aids, two main approaches have been proposed: the compensatory method, based on saccadic training and the restorative method, based on the restoration of small part of the blind visual field using Visual Restoration Training (VRT). Because of major controversies about the effectiveness of the latter one (Horton, 2005; Kasten & Sabel, 1995; Kasten, Wüst, Behrens-Baumann, & Sabel, 1998; Plant, 2005;

Reinhard et al., 2005), many experts recommend the compensatory method (see Bouwmeester, Heutink, & Lucas, 2007 for a review). Saccadic training is an explicit compensatory method which aims at helping patients to voluntarily make larger saccades into the blind hemifield, in order to bring targets in their normal hemifield. After training, the patients present oculomotor changes and functional improvements in the visual search (Kerkhoff, Münssinger, & Meier, 1994; Zihl, 1995b) or reading (Zihl, 1995a) tasks. However, this top-down compensatory strategy, even if efficient, has important limits. First of all, improvements are usually restricted to the trained ability and cannot be transferred to other tasks (Schuett, Heywood, Kentridge, Dauner, & Zihl, 2012; Spitzyna et al., 2007). For reading rehabilitation, the use of text-material (Zihl, 1995a) or non-text material such as dots (Ciuffreda, Han, Kapoor, & Ficarra, 2006) or numbers (Schuett, Heywood, Kentridge, & Zihl, 2008) is not important as long as saccadic training mimics parameters of reading-saccades – i.e. mostly horizontal saccades with small amplitude. However training cannot transfer to visual exploration tasks which would require specific training of large saccades with different orientations (Schuett et al., 2012). The opposite is also true: rehabilitation of visual exploration abilities with the use of specific material mimicking visual search does not transfer to reading abilities (Schuett et al., 2012). Second, this top-down compensatory strategy has temporal and material constraints and requires much assiduity and cognitive effort from the patients, making it hardly compatible with a routine rehabilitation.

Alternatively, compensatory strategies based on lower level mechanisms (bottom-up strategies) show interesting after effects. For example, following optokinetically-induced nystagmus during reading a right-to-left moving text, patients with right HVFDs showed a saccadic amplitude increase and an 18% improvement of their reading speed after only 4 weeks of training. Audio-visual stimulation improves target detection into the blind hemifield, after two weeks of training, which transfers to visual search and reading tasks, even one year after the rehabilitation (Passamonti, Bertini, & Làdavas, 2009). A ramp-step paradigm, stimulating both automatic pursuit and saccades in the blind hemifield, improves visual search task after only 30 minutes of training, despite any transfer to the reading task (Jacquin-Courtois, Bays, Salemmé, Leff, & Husain, 2013a). These more automatic and unconscious training procedures, activating low-level mechanisms, represent therefore potential efficient and costless

rehabilitation methods of HVFDs. Still, these methods show some limits in their capacity to transfer to visual search and reading tasks. One compromise would be using sensori-motor adaptation procedure which has already demonstrated its efficiency to improve visuo-neglect syndrome. A few minutes of exposure to visual deviation by prisms during repeated pointing movements have led to remarkable after-effects transferring to higher-order visuo-spatial functions (see Jacquin-Courtois et al., 2013b for a review), and lasting from several hours (Farnè, Rossetti, Toniolo, & Làdavas, 2002; Rossetti et al., 1998) to days (Pisella, Rode, Farnè, Boisson, & Rossetti, 2002) or even weeks (Frassinetti, Angeli, Meneghello, Avanzi, & Làdavas, 2002).

Based on these results, we set-up a saccadic training method using a sensori-motor adaptation procedure to increase saccade amplitude, referred to as outward saccadic adaptation, in the blind hemifield of patients with HVFDs. Saccadic adaptation has been used for decades as a tool to explore plasticity mechanisms in animal models and humans (see Hopp & Fuchs, 2004; Pélisson, Alahyane, Panouillères, & Tilikete, 2010 for reviews). Producing in a series of trials a visual error between target position and saccade landing position, through intra-saccadic jump of the target, demonstrates the brain ability to progressively adjust the size of the saccadic eye movement to restore saccade accuracy (McLaughlin, 1967). Note that in our HVFD patients, despite the objective of treating specifically saccades directed toward the blind hemifield, the target cannot be presented in the blind hemifield. We therefore choose to apply the saccadic adaptation procedure to an anti-saccade (AS) task in which the subject has to perform a saccade toward the direction (blind hemifield) opposite to the hemi-field where the visual target is presented (healthy hemifield), but with the same amplitude (Hallett, 1978). Our team has already demonstrated the ability of healthy subjects to perform outward adaptation of AS (Lévy-Bencheton, Pisella, Salemme, Tilikete, & Pélisson, 2013). The goal of the present study is to evaluate whether this protocol can be applied to HVFDs patients as a potential new bottom-up rehabilitation tool, and if the after-effects of adaptation would improve both reading and visual search tasks. We predicted that the amplitude increase of saccades toward the treated side, i.e blind hemifield (oculomotor measures), would be accompanied by reading speed and visual exploration time (functional measures). We also evaluated whether this effect would be maintained at one month.

MATERIAL AND METHODS

Participants

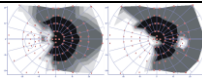
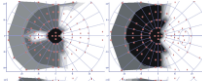
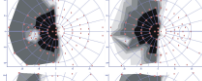
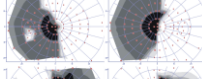
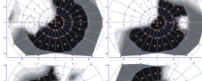
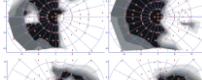
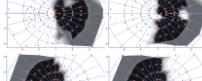
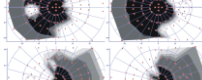
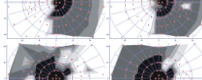
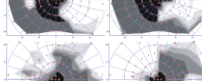

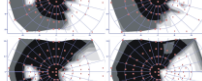
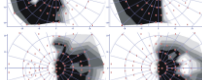
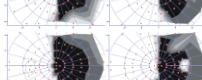
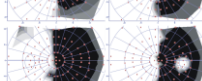
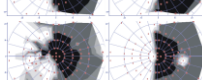

Twenty-two patients were recruited based on the presence of a chronic HVFD, lasting for at least 6 months after a stroke (ischemic or hemorrhagic). Each patient underwent neurological, ophthalmological exams and was also tested for a first assessment of the 30° central visual field (automated static system (Metrovision®, Pérenchies, France) where the macular threshold (in dB), the mean corrected deficit (in dB) and macular spare ($>5^\circ$) was noted. A neuropsychological assessment of unilateral spatial neglect was performed including 10 trials of 20 cm line bisection test (Harvey, Milner, & Roberts, 1995), a stars cancelation test from the Behavioral Inattention Test (Halligan, Cockburn, & Wilson, 1991), a spontaneous daisy drawing and a clock test. All the recruited patients signed the written informed consent to participate to the study. Approval of all procedures was received from the National French ethical committee on human experimentation, in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki (n° 2008-057B).

Inclusion and exclusion criteria (Table 1) were verified during the inclusion visit (V0). Five patients were excluded because of the presence of an “exclusion criteria” attested during V0 (n=3 patients) and because of their inability to perform the task on the computer during visit 1 V1 (n=2). Thus, seventeen patients participated to the study (mean age 59 y.o.; range 38 – 78; 12 men and 5 women). Eight patients presented a right HVFD, 9 a left HVFD including 3 who presented an additional spatial neglect. Clinical data of the patients are summarized in Table 2.

Table 1: inclusion and exclusion criteria assessed at the inclusion visit (V0)

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patient with right or left homonymous visual field defect ✓ Age : 18 to 80 years (included) ✓ Etiologies: ischemic or hemorrhagic stroke ✓ Post stroke delay : at least 6 months ✓ Single lesion demonstrated on MRI ✓ Far and near visual acuity $\geq 5/10$ ✓ Understanding of experimental recommendations ✓ Sitting position possible for 2 hours ✓ Patient consent. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ophthalmologic (monocular visual acuity $\leq 4/10$; strabismus, diplopia; ocular instability, nystagmus; maculopathy; glaucoma; retinopathy; ongoing orthoptic rehabilitation) ✓ Neurologic (understanding disorder; degenerative neurologic disorder; epilepsy; severe handicap not allowing sitting position for 2 hours or concentrate for 30 min) ✓ Not French reader ✓ Non stabilized medical affection ✓ Pregnancy ✓ Patient unable to sign consent

Table 2: Isch = ischemic stroke. Hem = hemorrhagic stroke. White part of the visual field refers to the blind part of the visual field.+ refers to the presence of either neglect or macular spare $<5^\circ$.

Patients	Sex	Age	Stroke	Delay in year	Lesion	Visual Field	Neglect	Macular spare $<5^\circ$
1	M	53	Isch	3	Posterior cerebral artery			
2	M	67	Isch	2.5	Posterior cerebral artery			
3	M	57	Isch	4	Middle cerebral artery			+
4	F	44	Isch	6.5	Posterior cerebral artery			+
5	M	60	Isch	11.5	Posterior cerebral artery			
6	M	66	Isch	1	Posterior cerebral artery			+
7	M	64	Hem	3	Middle cerebral artery		+	+
8	M	63	Isch	7	Posterior cerebral artery			
9	F	50	Isch	9	Middle cerebral artery			+
10	F	52	Isch	15	Posterior cerebral artery			
11	F	38	Isch	8	Posterior cerebral artery			
12	M	59	Isch	10	Posterior cerebral artery			
13	M	78	Isch	0.75	Posterior cerebral artery			+
14	F	50	Isch	6	Posterior cerebral artery			+
15	M	67	Isch	1	Posterior cerebral artery			+
16	M	73	Isch	6	Posterior cerebral artery		+	+
17	M	65	Isch	3	Middle cerebral artery		+	+

General procedure (Figure 1)

One to six weeks after the inclusion visit V0, the patient came to 3 successive visits (V1, V2, V3) separated by 4-5 weeks. During each visit, one out of the 3 computerized-treatments (Adapt, Delayed-shift, No-shift conditions, noted as “treatments” in the following) was tested. A fourth follow-up visit (V4) was organized 4-5 weeks after V3. The whole duration of the protocol for a given patient was between 14 and 21 weeks. Each visit started with the NEI-VFQ 25 (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, 2000) systematically assessed by a blind investigator. The 3 treatments visits (V1, V2, and V3) included the treatment period and immediate pre- and post-test reading and visual exploration tasks. A last assessment of the visual field was performed at the last visit (V4). Delayed-Shift treatment was systematically performed in V1, so that each patient could learn how to proceed with the treatment task (more details below). During V0, within each group of patient with right or left HVFD and with or without macular sparing, the patients were randomly attributed the treatment order for V2 and V3 (Adaptation or No-Shift treatment).

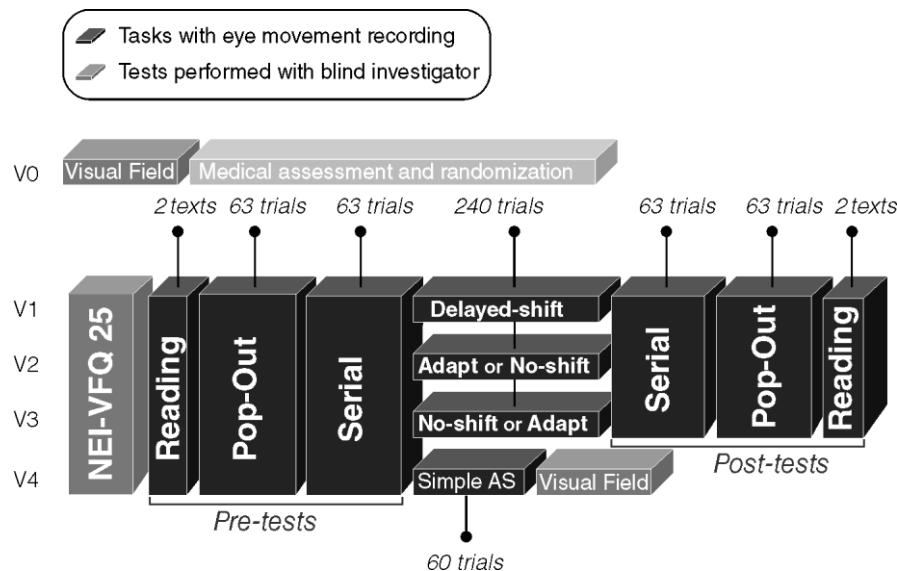


Figure 1: Study design. Each patient came first for an inclusion visit (V0) and then four times: 3 visits with a treatment (V1, V2, V3) plus a follow-up visit (V4). An interval of 1 to 6 weeks was planned after V0 and of 4 or 5 weeks between each of the four following visits. Black blocks correspond to the eye movements recording tasks. Grey blocks correspond to tests performed with a blind investigator. Light grey block corresponds to the medical assessment and the randomization of treatment

Eye movement recording and analysis

Horizontal and vertical eye positions were continuously recorded during reading, visual exploration tests and treatments, using an infrared Eye-Tracker system (Cambridge Research System, Cambridge, UK). The infrared camera was mounted above a chin-rest and allowed high frequency (250 Hz) acquisition of the eye images which were reflected by a 45° tilted mirror located in front of the subject. The patient was seated in front of a computer screen (140 Hz vertical refresh rate), his head maintained by the chin-rest at 57 cm from the screen. Patient's eye position was calibrated using a nine-point grid at the beginning of each session (or anytime he moved the head).

All horizontal and vertical saccades were analyzed offline using a laboratory-developed program (Matlab version 7.8 (Mathworks, MA., U.S.A.) and were manually corrected by the experimenter if needed.

Pre and Post-Tests

NEI-VFQ 25: the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ 25) attests the quality of life (QOL) of patients with 25 different items focusing on vision and grouped in 12 subscales including one single-item subscale focusing on general health. Each subscale is noted from 0 to 100-point scale in which 100 indicates no difficulty and 0 indicates the worst difficulties. Composite score – mean score of all subscales except general health item – will be used in the following.

Reading tasks: Two texts were successively presented to the patient. Each text was extracted from French newspaper, written in black letters on a white background, in Times New Roman font, size 30, justified (Figure 2A). Three letters corresponded to 2 degrees of visual angle. Each text had similar number of words (85 to 90 words per text), and had the same neutrality in order to avoid emotional bias. The patient was asked to silently read each text at his own speed, and had to push a button as soon as he finished reading. After reading the two texts, comprehension was confirmed by asking the patients to verbally summarize their content. A new text was presented at each session and visit in order to avoid any learning effect. We measured the reading

speed (word per minutes) and the mean amplitude of rightward and leftward saccades from an initial eye position on the first word and a final position on the last word of each text.

Visual exploration tasks: Pop-out and Serial tasks. There were two different exploration tasks. For each task, 63 images (20 degree horizontal, 15 degree vertical) representing black-edges balloons on a white background were successively presented on the screen. In order to modulate the difficulty of the task, each condition contained a variable amount of stimuli (12, 24 or 48). Patient was asked to find a target among distractors, and push a button as soon as he found or not the target. The target was present in 20 trials and absent in 1 trial per stimulus difficulty.

In the Pop-out condition, the target was defined by an additional characteristic which jumped out at the observer: the patient had to find a balloon with a string among balloons without strings (Figure 2B). In the serial condition, the target was defined by the absence of such characteristic, requiring a narrow volitional visual exploration, where patient had to scan the screen item by item: he had to find the only balloon without string among balloons with strings (Figure 2C). In both visual exploration tasks, we measured the reaction time, the number of errors and the mean amplitude of horizontal component of saccades starting from the center of the screen and ending with the patient's response.

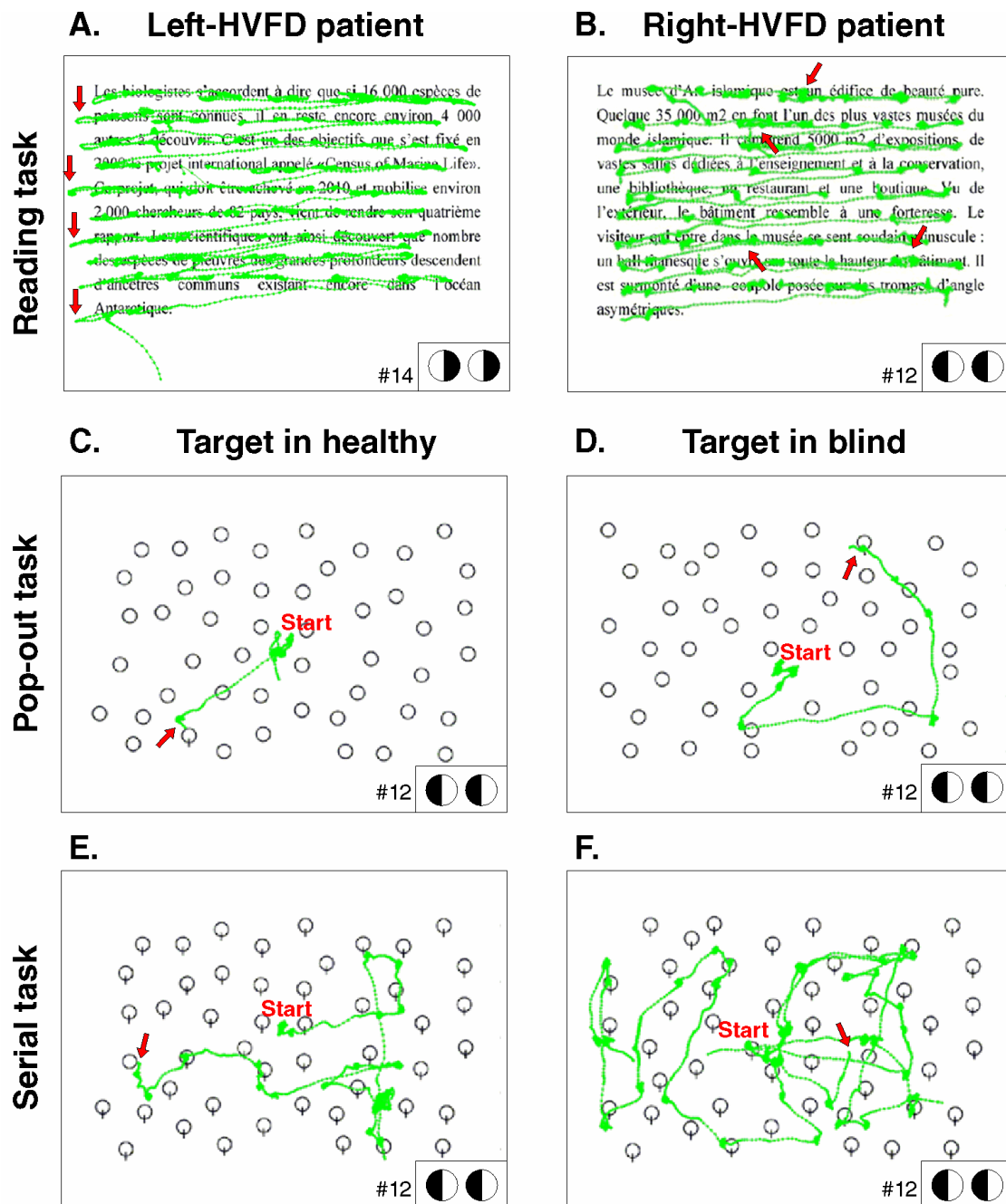


Figure 2: Examples of eye movement recording during reading task and visual exploration tasks. Numbers represents patient's number. Next to the number are represented the side of their HVFD for the left and the right eye respectively: the white part represents the blind visual field. Green lines represent the eye movement scanpath. In the **reading task** (A and B) red arrows point to the typical oculomotor deficits of HVFD patients, i.e difficulty to find a new line for left HVFD patients (A) and smaller saccades with higher rate of fixations for right HVFD patients (B). In the **visual exploration tasks** (C to F) red arrows signal the ending of the saccade made to the target. When the target is in the healthy hemifield (C and E, left part of the images according to center of the image) fewer exploration saccades are made as compared to when the target is in the blind hemifield (D and F).

Exposure phases

The general procedure has already been described in our recent study in healthy subjects (Lévy-Bencheton et al., 2013). The exposure phase consisted of three different anti-saccade training treatments: one with the saccadic adaptation (Adaptation) and two placebo treatments (Delayed-shift and No-shift) (Figure 3).

Task common to the three treatments: each patient gazed at a central red cross used as a Fixation Point (FP). After a random time (range: 1100 to 1500 msec), a peripheral target was presented in the healthy hemifield, on the horizontal meridian, randomly at 6°, 9° or 12° lateral to the FP (overlap paradigm). Targets were 0.6 cm black disks presented on the screen's gray background. The patient was instructed to execute an AS in the direction opposite to the target (in the blind hemifield), with equivalent amplitude. He had to react within a delay of 1400 msec after peripheral target presentation. The timing could be adapted to the patient's ability, usually by increasing the delay if the patient was too slow. As soon as the AS was detected (eyes reaching a velocity threshold of 80°/s), FP and peripheral target were extinguished. Upon completion of the AS (eye velocity below 30 °/sec) a "feedback" target was presented for 500 msec at a location which depended on the actual treatment (see following paragraphs). To re-inforce saccade accuracy, a spatio-temporal criteria (eye displacement should reach a minimum of 90% of the target distance within a 600 msec post-target period) had to be met in order to present the feedback target (more details in Lévy-Bencheton et al., 2013). If the patient needed more time to reach the spatial threshold, the 600 msec usually required for the temporal criteria could be increased up to 1000 msec. If succeeded, a short and high-pitched "success" sound was presented to the subject. If the spatio-temporal criteria were not fulfilled, a longer low-pitched "error" sound occurred and the feedback target was not presented. After completion of the AS, patient was instructed to shift his gaze back to the center of the screen in preparation to the next trial. A total of 240 trials (80 for each target position) was presented. In case of excessive failure trials (above 20%), the total amount of presented trials was increased up to 300. The total duration of each treatment phase lasted approximately 20 minutes.

Differences between treatments: only parameters concerning the feedback target were varied between the adaptation treatment and the two different placebo

treatments (Figure 3). For the adaptation treatment, the feedback target was systematically presented with an offset, with respect to final eye position, in the direction of increasing eccentricity (outward) and with an amount equal to 10% of the actual size of eye displacement (Figure 3B). This feedback target was turned on at the end of the anti-saccade without any delay (0 msec). The two other placebo treatments differed from the adaptive condition by a single parameter concerning the feedback target. For the delayed-shift treatment, the presentation of the feedback target was presented at the offset location but delayed from the end of the anti-saccade by 800 msec (Figure 3A). For the No-shift treatment, the feedback target was presented without any delay but this time at a location which was not offset relative to the final eye position but rather corresponded to the mirror target position (Figure 3C).

Each treatment phase was supervised by the experimenter, who sat beside the patient and gave verbal feedback if spatio-temporal criteria were not fulfilled. For the follow-up visit (V4) only the pre-test and an AS task without any feedback (Figure 3D) were conducted.

Exposure phases

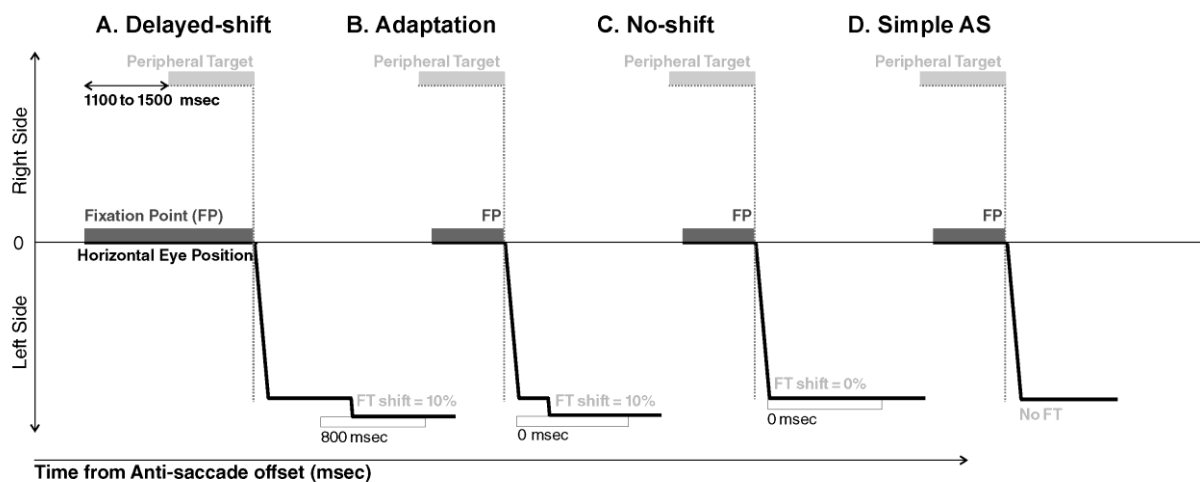


Figure 3: Schema of exposure phase in the different treatments. These illustrations are for Left-HVFD patients (leftward AS elicited by a target in the right visual field). For each experiment, the Fixation Point is first presented, followed by a peripheral target located on the right. In the Delayed-Shift treatment (A), the feedback target (FT) is presented 800 msec after AS completion at a location shifted outward by 10% of the anti-saccade amplitude. In the Adaptation treatment (B), the FT is also presented at the shifted location (same 10% offset) but at the time of anti-saccade completion (0 msec). In the No-Shift condition (C), the FT is presented without delay from anti-saccade completion (0 msec) but also without offset, i.e. at the mirror position of the peripheral target. For the Simple AS

task (**D**), no feedback target was presented after saccade completion. For Right-HVFD patients, the protocol was similar except that the peripheral target was now presented on the left side and anti-saccades performed to the right.

Data analysis

Visual field: We calculated the mean macular threshold and the mean corrected deficit for the two eyes of each patient separately for the inclusion visit (V0) and the last visit (V4). The values were then averaged over the 17 patients.

Exposure phases: Only *oculomotor measures* were performed in this task. The regression slope of the relationship between primary saccade gain – calculated as the ratio of saccadic amplitude and target eccentricity – and trial numbers was taken into account for each subject separately, for each target eccentricity (6°, 9°, and 12°) and each treatment and were then averaged across subjects. In order to evaluate the initial AS gain and variability, we calculated the mean gain as well as the standard deviation of the 20 first trials of the first (delayed-shift) treatment as well as of the 20 first trials of the same condition performed in healthy subject (data from our previous study), .

Reading task. *Functional measures:* Reading time was calculated as the time elapsing between the eye positions on the very first and very last words of each text. Reading speed (word per minute) was calculated as the number of words read divided by reading time. *Oculomotor measures:* mean amplitude of saccades toward the treated side (for example: leftward saccades for left-HVFD patients) and non-treated side (for example: rightward saccades for left-HVFD patients) was calculated for each text and averaged for each subject. The average amplitude of all reading saccades was also analyzed.

Visual exploration tasks (Pop-out and Serial tasks). *Functional measures:* Visual exploration time (Global duration) was calculated (in msec) for trials with present target as the period elapsing between the presentation of the image on the screen and the response of the subject (press button), independently of the answer of the subject (correct or wrong answer). Number of false alarms (positive answer when the target is absent) and omissions (negative answer when the target is present) were calculated separately. *Oculomotor measures.* Mean amplitude of saccades

performed toward the treated-side and non-treated side were calculated for each trial and averaged for each subject. The average amplitude of all visual exploration saccades was also computed.

NEI-VFQ 25: Composite scores of each visit were used to determine the potential effect of treatments on the patients' quality of life (QOL). Pre-test scores were determined by the questionnaire at the beginning of the session while the corresponding post-test scores were determined at one-month, which also represented the pre-test of this one-month visit.

Long-term effect: Both *functional and oculomotor* measures were performed to check the presence of a long-term effect for the reading and visual exploration tasks. The long-term effect was systematically verified at 1 month following the adaptation treatment. To do so, we took into account, as the "pre-test and post-test" of the long-term analysis, the immediate post-tests following the adaptation treatment and the pre-tests at 1 month, respectively. For example for a patient submitted to the adaptation treatment in V2, post-tests of V2 and pre-tests of V3 were taken into account, while for a patient with the adaptation treatment in V3, post-tests of V3 and pre-tests of V4 were used to measure the long-term effect.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the Statistica 10 software (Statsoft). Paired t-test was performed to compare the macular threshold and the mean corrected deficit between the first (pre-: V0) and last visit (post-: V4). Independent t-test was performed on the initial AS gain and standard deviation separately to compare our group of patients with our group of healthy subjects (Lévy-Bencheton et al., 2013). For the exposure phase, one-way repeated measure ANOVA was performed on the mean regression slopes to test the effect of the Treatment (Adaptation / Delayed-Shift / No-shift) and eccentricity of the targets (6° / 9° / 12°). Since only the treated-side was trained (saccades performed toward the blind hemifield) we pooled left- and right-HVFD patients together and add the Macular spare as a predictive independent factor to predict the effect of treatments.

For the *oculomotor measures of pre- and post-tests* three-ways repeated measures ANOVA were performed on the Reading saccades and Visual exploration saccades, including the Treatment (Adaptation / Delayed-shift / No-shift) the Saccade direction (Toward / Away from the treated side) and the Phase (Pre- / Post-test). Macular spare was added as predictive independent factor, to check the potential effect of the macular spare on these oculomotor measures.

For the *functional measures of pre- and post-tests*, we performed two-way repeated measures ANOVA on the WPM and the Global duration for the Reading and the Visual exploration tasks respectively, including Treatment (Adaptation / Delayed-Shift / No-shift) and Phase (pre- / post-test) dependent factors. For the *functional measure of the NEI-VFQ 25* two-way repeated measures ANOVA was performed on the composite score with the dependent factors Treatment (Adaptation / Delayed-Shift / No-shift) and Phase (pre- / post-test). We added the HVFD-side and the Macular spare as predictive independent factors to evaluate their potential effect on the reading, the exploration and the QOL.

In case of significant interaction in ANOVAs, post-hoc LSD Fischer was performed. Paired t-test was used to check the long-term effect if needed. Significant level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Visual Field

Paired t-test revealed that mean macular threshold did not differ in the post-test (29.97 dB) as compared to the pre-test (28.97 dB) [$t(16) = -0.20$, $p = 0.84$] as well as the mean corrected deficit (68 dB in pre- and 8.82 dB in post-test) [$t(16) = -0.70$, $p = 0.49$].

Exposure phase

We computed the mean gain and the standard deviation of the 20 first trials of the first (delayed-shift) treatment, separately from our group of patients and healthy subjects from our previous study. Independent t-test revealed a similar saccadic gain

in both groups [0.98 for patients and 1.03 for healthy subjects $t(23)=-0.56$, $p=0.58$] but also revealed that patient presented a higher variability as compared to healthy subjects [standard deviation of 0.41 for patients and 0.19 for healthy subjects; $t(23)=3.30$, $p=0.003$] (Figure 4A).

Since no difference in regression slope was revealed between right- and left-HVFDs [$F(1,49)=0.63$, $p=0.43$], patients were pooled together. One way repeated measure ANOVA failed to reveal a main Treatment effect [$F(2,98)=1.37$, $p=0.25$] but revealed a significant Treatment \times Macular spare interaction [$F(2,98)=6.18$, $p=0.003$]. For patients having macular spare inferior to 5° , the regression slope was significantly superior during adaptation and no-shift treatments as compared to the delayed-shift treatment [post-hoc LSD fisher $p=0.01$ and $p=0.03$ respectively]. For patients having macular spare superior to 5° , the regression slope was significantly superior during delayed-shift treatment as compared to no-shift treatment. As a general behaviour (Figure 4B), adaptation treatment led to a slight positive regression slope, while both placebo treatments led to a negative regression slope with an effect of Macular spare.

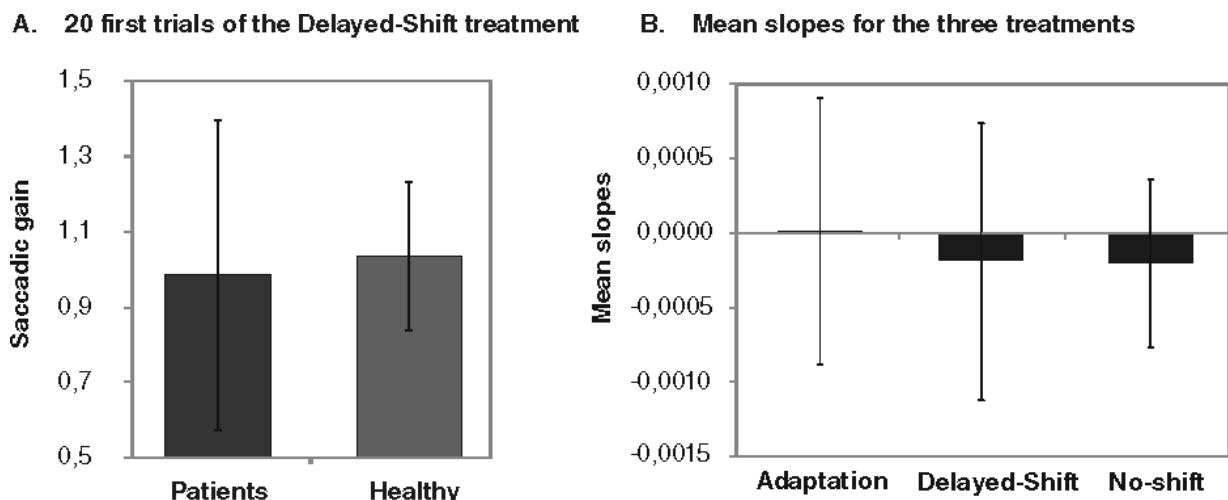


Figure 4 : Exposure phases. **A.** Comparaision of the mean saccadic gain of the 20 first trials of patients and healthy subjects for the delayed-shift treatment only. **B.** Mean slopes of the patients in all three treatments. Erros bars represent Standard Deviation.

Reading task

Oculomotor measures

Three-way repeated measures ANOVA demonstrated a main phase effect [$F(1,14)=5.05$, $p=0.04$] showing a gain increase of reading saccades in the post-test as compared to the pre-test, independently of the Treatment, the Saccade direction and the Macular spare of patients.

Functional measures

Two-way repeated measures ANOVA performed on the WPM revealed a main effect of phase [$F(1,12)=12.23$, $p=0.004$] (Figure 5A) and an interaction between Treatment \times Phase [$F(2,24)=4.54$, $p=0.02$]. Reading speed was improved in post-test as compared to pre-test, and highly for adaptation [from 134 wpm in pre-test to 157 wpm in post-test, post-hoc LSD Fisher $p<0.001$] and no-shift treatments [from 133 wpm in pre-test to 156 wpm in post-test, post-hoc LSD Fisher $p<0.001$] as compared to delayed-shift treatment [from 140 wpm in pre-test to 144 wpm in post-test, post-hoc LSD Fisher $p>0.05$] (Figure 5B). A main effect of Macular spare [$F(1,12)=5.87$, $p=0.03$] was also found showing that patients having macular spare $<5^\circ$ read more slowly than patients with macular spare $> 5^\circ$.

However, the effect of treatment on reading speed was not maintained at one month for the adaptation treatment as revealed by a significant decrease of reading speed at 1 month compared to post-adaptation test [$t(16)=3.23$, $p=0.005$], which was comparable to the very first visit reading speed [$t(16)=1.60$, $p=0.12$]. Similarly, for the no-shift treatment, a decrease of reading speed at one month was found [$t(15)=3.68$, $p=0.002$].

Visual exploration tasks

Oculomotor measures

Three-way repeated measures ANOVA revealed an interaction between the Treatment and the Saccade direction for the pop-out task [$F(2,30)=5.82$, $p=0.007$]

showing that patients made larger saccades in the treated-side (toward the blind hemifield) in the adaptation treatment [$p=0.002$], but independently of the Phase and the Macular spare. For the serial task, the three-way repeated measures ANOVA disclosed no significant result ($ps > 0.1$).

Functional measures

Two-ways repeated measures ANOVA performed on the global duration of visual exploration revealed a main effect of the Phase both in the pop-out task [$F(1,13)=5.57$, $p=0.03$] and the serial task [$F(1,13)=7.20$, $p=0.01$], without any treatment effect (Figure 5A).

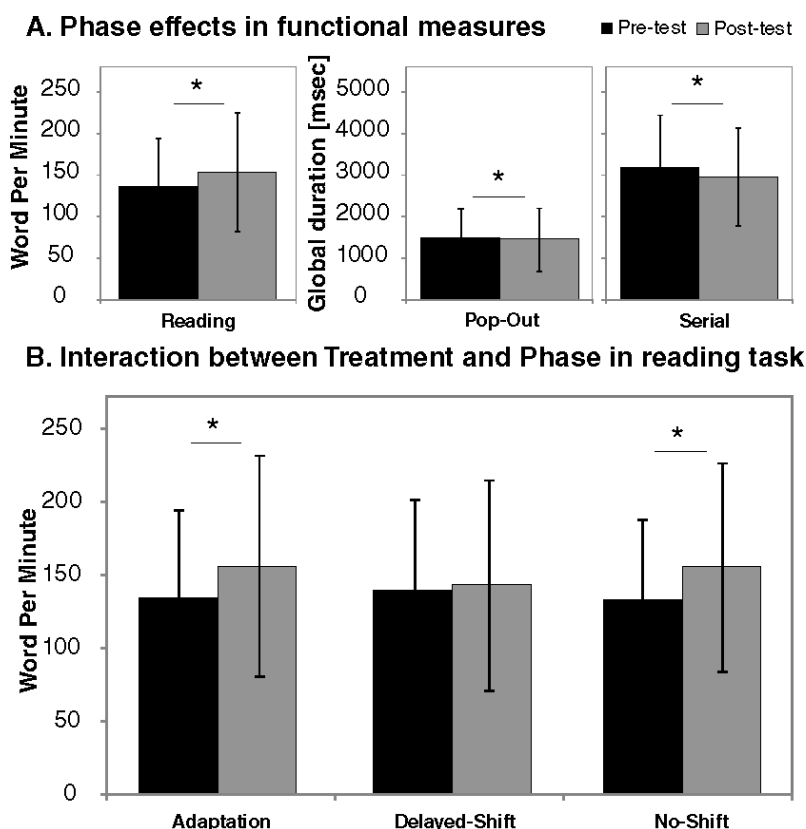


Figure 5: Functional effects. **A.** Representation of the pre- (black bar) and post- (grey bar) treatment functional measures (across the three treatments) for the Reading (Word per minute), Pop-out and Serial task (Global duration). **B.** Representation of the pre- (black bar) and post- (grey bar) treatment functional measures for the reading task in the three different treatments. Stars represent significant result ($p < 0.05$). Error bar represent Standard Deviation.

NEI-VFQ 25

Two-way repeated measures ANOVA performed on the composite score of the questionnaire revealed an interaction between the Phase and the predictive independent factor HVFD-side [$F(1,13)=6.50$, $p=0.02$] with a better feeling in QOL for the right-HVFD patients in post-tests [76.45%] as compared to the pre-test [73.38%] as revealed by the post-hoc LSD Fischer [$p=0.01$], independently of the treatment (no interaction Treatment \times Phase \times HVFD-side [$F(2,26)=0.32$, $p=0.72$], Figure 6). None of the other effects or interactions was revealed [$ps > 0.07$].

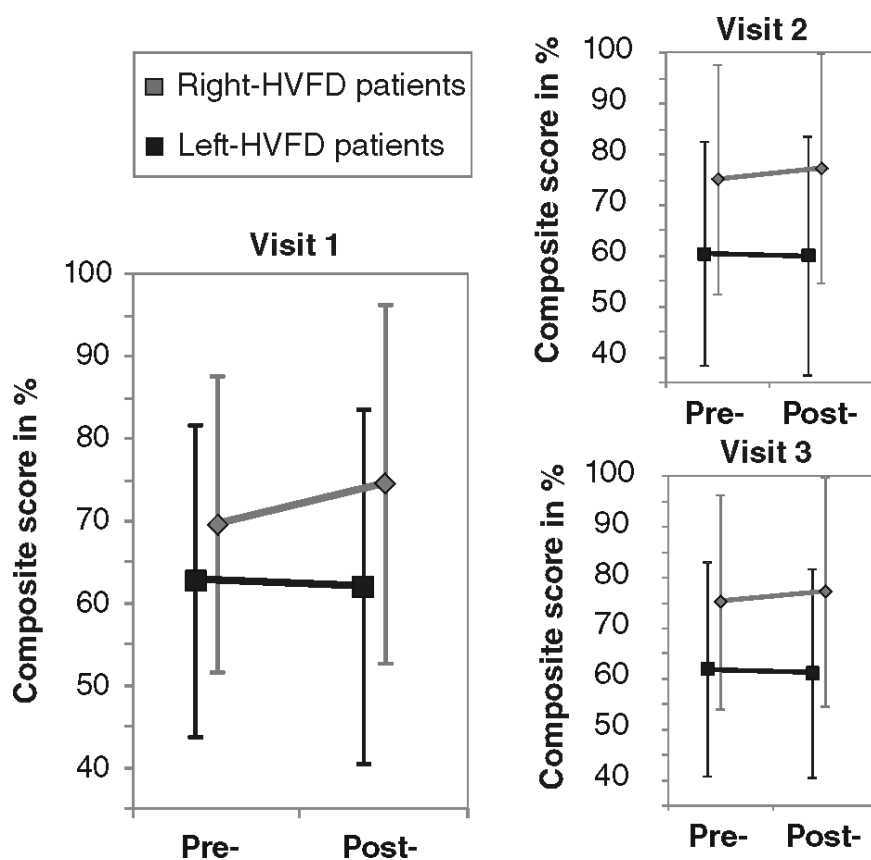


Figure 6: Composite score of the NEI-VFQ 25 in percentage according to visit order. Visit 1: Delayed-shift treatment; Visit 2 and Visit 3: mix of the Adaptation or No-Shift treatment. Error bars represent Standard Deviation.

DISCUSSION

In this study, we aimed at demonstrating that outward adaptation of saccades performed toward the blind hemifield of patients with HVFD would increase saccadic amplitude and thereby lead to functional improvement of visuo-oculomotor behavior

such as reading and exploring a visual scene. However, our paradigm failed to induce robust adaptation of anti-saccades in our group of patients, despite its previously reported efficiency in normal subjects (Lévy-Bencheton et al 2013). The reasons of such lack of adaptation will be analyzed in the first part of the discussion. Nevertheless, our results revealed significant functional improvements for both the reading and the visual exploration tasks in all conditions, as if training in the anti-saccade task itself was sufficient to produce a functional compensation. This functional improvement was related to a saccadic gain increase in the reading task only. In the second part of the discussion, we will analyze the interest of anti-saccades as a potential resource for compensatory strategy in order to treat functional consequences of HVFDs.

In this study, we could not demonstrate a robust effect of adaptation paradigm of anti-saccades in a group of patients with HVFDs. Even if we could observe a slight positive regression slope of the saccadic gain time-course in the adaptation treatment as compared to the delayed-shift and the no-shift treatments (negative slopes), the slope in the adaptation treatment significantly differed from only one of these two placebo treatments and only for patients having macular spare inferior to 5° . We also found an amplitude increase of saccades performed during the reading task after the treatment, but non specifically for all three treatments. Finally, we observed a significantly larger amplitude of treated saccades in the pop-out task in the adaptation paradigm as compared to the two placebo treatments, but independently of pre or post-test effect and of the macular spare. How could we explain this negative result? We have already shown in a previous study that a significant increase of AS gain can be obtained in normal subjects following the same paradigm of anti-saccade adaptation (Lévy-Bencheton et al. 2013). This means that in normal subjects, adaptation mechanisms can be activated even when saccades are aimed at a virtual target. In patients with HVFDs, the deficits of perception of the feedback target within the blind hemifield may have limited gain change. However the fact that the anti-saccade amplitude significantly increased during the Adaptation treatment in the group of patients with very limited macular spare and not in the other group of patients is certainly not consistent with this hypothesis. Another possibility is that although the initial mean gain of anti-saccades is similar in HVFD and healthy subjects, patients show inter-subject variability twice as high as healthy subjects, as if

they literally execute saccades in a visual open-loop manner. High oculomotor variability in patients has also been found in other non-visually guided saccades tasks such as memory-guided saccades (Crawford, Henderson, & Kennard, 1989; MacAskill, Anderson, & Jones, 2002), especially in patients having cerebral lesions (Gaymard, Rivaud-Pechoux, Yelnik, Pidoux, & Ploner, 2001; MacAskill et al., 2002). Thus, the non-significant change in anti-saccade amplitude following the adaptation paradigm in HVFD patients could be also partly explained by this variability. Because of this variability, or of another unknown factor, adaptation could develop much slower in patients as compared to healthy subjects and one would need much more trials to find a significant gain-increase during the exposure phase.

We however demonstrated that all three paradigms of anti-saccades led in right HVFD-patients to functional improvement of reading, visual exploration task, and quality of life evaluation. First of all, as a whole, patients read faster in post-test as compared to pre-test, and this effect was significant following the adaptation and the no-shift treatments only. This improvement of the reading speed was associated with a significant amplitude increase of saccades in post-tests independently of the treatment. There might probably be a training effect leading to larger saccadic amplitude which is consistent with the literature (Zihl, 1995a; Ciuffreda et al., 2006). The other result consistent with the literature is that patients having macular spare inferior to 5° read more slowly than patients having macular spare superior to 5° (Trautzettel-Klosinski & Bendler, 1998; Upton et al., 2003). Moreover, the 15% and 16% improvements of the reading speed following the adaptation treatment and the no-shift treatment, respectively, both compare well with the 18% increase of reading speed in Spitzyna's et al (2007), which is quite remarkable given the short duration (only 15 min) of eye movement training in our study. One hypothesis is that this functional reading improvement would be an after-effect of anti-saccades adaptation mechanisms stimulated during the no-shift and the adaptation treatments (consistent with the very slight anti-saccade gain increase in the patients with low macular sparing). Indeed these two conditions share the same timing of feedback reappearance at 0 msec, and it has been demonstrated that efficient adaptation requires visual feedback to reappear close in time to saccade termination (Fujita, Amagai, Minakawa, & Aoki, 2002). In the no-shift treatment, the patients tended to make corrective saccades to this immediate visual feedback, which could have thus

elicited plasticity mechanisms. However, these corrective saccades were mostly executed in the direction opposite to the saccade (data not shown), and should trigger inward adaptation (decrease of saccade amplitude). This is indeed reflected in the tendency for a negative regression slope of gain in the no-shift treatment. Thus, these results could be better explained by a single training effect of anti-saccades rather than a plasticity mechanism, an explanation which is reinforced by the absence of long term effect in our study.

Another interesting finding of our study is that the training of horizontal eye movements improved the pop-out and the serial visual exploration tasks which unfold in two-dimensional space. Visual exploration saccades are larger than reading saccades and have more variable directions and orientations (Schuett et al., 2012). Consequently it is admitted that the material to be used to enhance reading or visual exploration has to be tailored to each of these functions (Spitzyna et al., 2007, Schuett et al., 2012). This is demonstrated for a unique transfer of training to reading (Schuett et al., 2012, Spitzyna et al., 2007) or to visual exploration (Schuett et al., 2012), even when using bottom-up strategy (Spitzyna et al. 2007, Jacquin-Courtois et al. 2013b). Here, we could explain the transfer of our horizontal-training on visual exploration tasks by the size of saccades we trained. Even if they stayed horizontal, the amplitude varied from 6° to 12° comparable to saccades executed during visual exploration task (larger than in reading tasks). In our present study, even if we tried to develop a new bottom-up approach, plasticity mechanisms cannot explain the functional improvement in both reading and visual exploration tasks since there was no specific effect of the adaptation treatment versus placebo and oculomotor measures were not responsible for this improvement. However, it is the first time, to our knowledge, that a **15 min top-down** training of eye-movement improves both reading **and** visual exploration tasks. We however still need to demonstrate the interest of anti-saccades training as a potential resource for compensatory strategy in demonstrating a long term effect of this training by repeating exposure.

CONCLUSION

This study is one of the first controlled study testing the effect of three training treatments using anti-saccades (one adaptation and two “placebo”). Even if

oculomotor measures were unchanged in any of the training treatment, we demonstrate for the first time that a 15 min top-down training of anti-saccades improves both reading and visual exploration tasks. Furthermore, patients suffering of right HVFD still feel the benefice of the treatment at 1 month as evaluated by their quality of life.

REFERENCES

- Bouwmeester, L., Heutink, J., & Lucas, C. (2007). The effect of visual training for patients with visual field defects due to brain damage: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(6), 555-564.
- Ciuffreda, K. J., Han, Y., Kapoor, N., & Ficarra, A. P. (2006). Oculomotor rehabilitation for reading in acquired brain injury. *NeuroRehabilitation*, 21(1), 9-21.
- Crawford, T. J., Henderson, L., & Kennard, C. (1989). Abnormalities of nonvisually-guided eye movements in Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, 112, 1573-1586.
- Farnè, A., Rossetti, Y., Toniolo, S., & Làdavas, E. (2002). Ameliorating neglect with prism adaptation: visuo-manual and visuo-verbal measures. *Neuropsychologia*, 40(7), 718-729.
- Frassinetti, F., Angeli, V., Meneghello, F., Avanzi, S., & Làdavas, E. (2002). Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain: a journal of neurology*, 125, 608-623.
- Fujita, M., Amagai, A., Minakawa, F., & Aoki, M. (2002). Selective and delay adaptation of human saccades. *Cognitive Brain Research*, 13, 41-52.
- Gassel, M. M., & Williams, D. (1963). Visual function in patients with homonymous hemianopia. Part II. oculomotor mechanisms. *Brain*, 1-36.
- Gaymard, B., Rivaud-Pechoux, S., Yelnik, J., Pidoux, B., & Ploner, C. J. (2001). Involvement of the cerebellar thalamus in human saccade adaptation. *European Journal of Neuroscience*, 14(3), 554-560.
- Gray, C. S., French, J. M., Bates, D., Cartlidge, N. E., Venables, G. S., & James, O. F. (1989). Recovery of visual fields in acute stroke: homonymous hemianopia associated with adverse prognosis. *Age and ageing*, 18(6), 419-421.

- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Research*, 18(10), 1279-1296.
- Halligan, P. W., Cockburn, J., & Wilson, B. A. (1991). The behavioural assessment of visual neglect. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1(1), 5-32.
- Harvey, M., Milner, A. D., & Roberts, R. C. (1995). An investigation of hemispatial neglect using the Landmark Task. *Brain and cognition*, 27(1), 59-78.
- Hier, D. B., Mondlock, J., & Caplan, L. R. (1983). Recovery of behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. *Neurology*, 33(3), 345-350.
- Hopp, J. J., & Fuchs, A. F. (2004). The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Progress in neurobiology*, 72(1), 27-53.
- Horton, J. C. (2005). Disappointing results from Nova Vision's visual restoration therapy. *The British journal of ophthalmology*, 89(1), 1-2.
- Jacquin-Courtois, S., Bays, P. M., Salemmé, R., Leff, A. P., & Husain, M. (2013a). Rapid compensation of visual search strategy in patients with chronic visual field defects. *Cortex*; 49(4), 994-1000.
- Jacquin-Courtois, S., O'Shea, J., Luauté, J., Pisella, L., Revol, P., Mizuno, K., ... Rossetti, Y. (2013b). Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation: a peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(4), 594-609.
- Kasten, E., & Sabel, B. A. (1995). Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: an open pilot trial. *Restorative neurology and neuroscience*, 8(3), 113-127.
- Kasten, E., Wüst, S., Behrens-Baumann, W., & Sabel, B. A. (1998). Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nature medicine*, 4(9), 1083-1087.
- Kerkhoff, G., Münßinger, U., Haaf, E., Eberle-Strauss, G., & Stögerer, E. (1992). Rehabilitation of homonymous scotomata in patients with postgeniculate

- damage of the visual system: saccadic compensation training. *Restorative neurology and neuroscience*, 4(4), 245-254.
- Kerkhoff, G., Münssinger, U., & Meier, E. K. (1994). Neurovisual rehabilitation in cerebral blindness. *Archives of neurology*, 51(5), 474-481.
- Lévy-Bencheton, D., Pisella, L., Salemme, R., Tilikete, C., & Pélisson, D. (2013). Plastic modification of anti-saccades: adaptation of saccadic eye movements aimed at a virtual target. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(33), 13489-13497.
- MacAskill, M. R., Anderson, T. J., & Jones, R. D. (2002). Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain*, 125, 1570-1582.
- Machner, B., Sprenger, A., Sander, T., Heide, W., Kimmig, H., Helmchen, C., & Kömpf, D. (2009). Visual Search Disorders in Acute and Chronic Homonymous Hemianopia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1164(1), 419-426.
- McLaughlin, S. (1967). Parametric adjustment in saccadic eye movement. *Percept Psychophys*, 2, 359-362.
- Pambakian, A. L. M., & Kennard, C. (1997). Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia? *British Journal of Ophthalmology*, 81(4), 324-328.
- Pambakian, A. L. M., Wooding, D.S., Patel, S., Morland, A.B., Kennard, C., & Mannan, S. K. (2000). Scanning the visual world: a study of patients with homonymous hemianopia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 751-759.
- Pambakian, A. L. M., Mannan, S. K., Hodgson, T. L., & Kennard, C. (2004). Saccadic visual search training: a treatment for patients with homonymous hemianopia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(10), 1443-1448.

- Passamonti, C., Bertini, C., & Làdavas, E. (2009). Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia. *Neuropsychologia*, 47(2), 546-555
- Pélisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010) Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1103–1120.
- Pisella, L., Rode, G., Farnè, A., Boisson, D., & Rossetti, Y. (2002). Dissociated long lasting improvements of straight-ahead pointing and line bisection tasks in two hemineglect patients. *Neuropsychologia*, 40(3), 327-334.
- Plant, G. T. (2005). A work out for hemianopia. *The British journal of ophthalmology*, 89(1)
- Reinhard, J., Schreiber, A., Schiefer, U., Kasten, E., Sabel, B. A., Kenkel, S., ... Trauzettel-Klosinski, S. (2005). Does visual restitution training change absolute homonymous visual field defects? A fundus controlled study. *British Journal of Ophthalmology*, 89(1), 30-35.
- Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Farné, A., Li, L., Boisson, D., & Perenin, M. T. (1998). Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature*, 395(6698), 166-169.
- Schuett, S., Heywood, C. A., Kentridge, R. W., Dauner, R., & Zihl, J. (2012). Rehabilitation of reading and visual exploration in visual field disorders: transfer or specificity? *Brain*, 135(3), 912-921.
- Schuett, Susanne, Heywood, C. A., Kentridge, R. W., & Zihl, J. (2008). Rehabilitation of hemianopic dyslexia: are words necessary for re-learning oculomotor control? *Brain: a journal of neurology*, 131, 3156-3168.
- Spitzyna, G. A., Wise, R. J. S., McDonald, S. A., Plant, G. T., Kidd, D., Crewes, H., & Leff, A. P. (2007). Optokinetic therapy improves text reading in patients with hemianopic alexia A controlled trial. *Neurology*, 68(22), 1922-1930.

- Upton, N. J., Hodgson, T. L., Plant, G. T., Wise, R. J. S., & Leff, A. P. (2003). « Bottom-up » and « top-down » effects on reading saccades: a case study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(10), 1423-1428.
- Zangemeister, W. H., Oechsner, U., & Freksa, C. (1995). Short-term adaptation of eye movements in patients with visual hemifield defects indicates high level control of human scanpath. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 72(7), 467-477.
- Zhang, X., Kedar, S., Lynn, M. J., Newman, N. J., & Biousse, V. (2006). Homonymous hemianopia in stroke. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 26(3), 180-183.
- Zihl, J. (1995a). Eye movement patterns in hemianopic dyslexia. *Brain*, 118(4), 891–912.
- Zihl, J. (1995b). Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia*, 33(3), 287-303.

Discussion générale

Cette discussion générale est organisée en deux grandes parties. Nous allons en premier lieu rappeler les résultats principaux des 3 premières études réalisées au cours de cette thèse. Nous ferons tout d'abord le lien avec les données de la littérature et verrons quelles peuvent en être les nouvelles implications. Par la suite, nous regrouperons les points reliant deux de nos expériences (articles 2 et 3) et tenterons d'en faire ressortir quelques questions fondamentales. Enfin dans la deuxième partie, nous discuterons du protocole de rééducation appliqué chez les patients hémianopsiques et proposerons certaines solutions pour améliorer ce protocole.

I. Articles fondamentaux (articles 1 à 3) comparaisons et nouveautés

1. Discussion de l'article 1

Afin d'attester de la présence du référentiel spatiotopique dans l'adaptation saccadique, nous avons réalisé cette étude qui est basée sur celle publiée par Zimmermann et al. en 2011. Cela a débouché sur 3 expériences différentes dans lesquelles nous avons pu démontrer que **l'adaptation en augmentation d'amplitude des saccades d'exploration se faisait selon plusieurs référentiels en parallèle mais qu'un seul était sélectionné suivant le type de saccades testé**. Ces conclusions ont été obtenues notamment en contrastant nos résultats retrouvés lors des conditions réalisées avec une référence visuelle (encadrant la zone d'apparition des cibles visuelles) et sans référence visuelle (dans le noir total).

Les cadres de référence dans l'adaptation saccadique représentent un nouveau champ de recherche. De ce fait, très peu d'études de la littérature nous permettent de contraster nos résultats. Néanmoins nous savions déjà que l'adaptation en augmentation d'amplitude des saccades volontaires se basait sur un

référentiel non rétinotopique (Zimmermann et Lappe, 2011), et plus spécifiquement sur un référentiel spatiotopique (Zimmermann et al., 2011). D'autre part, ce référentiel n'a pu être mis en évidence que dans le cas où la durée de présentation de la cible à coder est suffisamment longue (Zimmermann, 2013). Egalement, il semblerait que le référentiel spatiotopique ne soit impliqué que dans le cadre d'une adaptation en augmentation d'amplitude, le référentiel rétinotopique étant privilégié dans l'adaptation en diminution d'amplitude (Zimmermann, 2013). Il apparaît donc que le type d'adaptation (augmentation versus diminution d'amplitude) influence l'implication d'un référentiel par rapport à un autre.

Grâce à notre étude, nous pouvons compléter ces conclusions en attestant :

- Que l'augmentation adaptative d'amplitude de saccades d'exploration se déroule en fait dans plusieurs référentiels en parallèle et que le choix des saccades-tests est déterminant dans la démonstration d'un référentiel par rapport à un autre.
- Que la durée de présentation de la cible n'est pas le seul facteur déterminant dans la mise en place d'un référentiel non rétinotopique : les caractéristiques de la cible et plus précisément le fait que la saccade vers cette cible soit visuellement guidée ou pas, pour une même durée de présentation de la cible, a également un rôle important.

L'originalité du protocole de Zimmermann, que nous avons repris dans ces expériences, réside dans le fait que les saccades testées se font en direction de la « **position adaptée** », et indépendamment de l'amplitude et la direction de la saccade adaptée, et non pas uniquement pour reproduire le « **vecteur adapté** » (i.e. de même amplitude et direction que la saccade adaptée).

Cette approche expérimentale est la seule qui permette d'étudier les différents cadres de référence dans l'adaptation saccadique et de démontrer la présence de référentiels non rétinotopiques. Ainsi l'expérience 2 (single-step mémorisées) nous permet de démontrer que le référentiel utilisé est un référentiel centré sur la tête ou le corps de l'observateur. Le fait qu'il s'agisse de saccades non-visuellement guidées peut probablement être à l'origine de ce choix de coordonnées parce-que les saccades visuellement guidées testées après la même adaptation révèlent au contraire un référentiel rétinotopique (expérience 3). A la suite de cette constatation,

une première question peut être formulée : **est-ce que les champs d'adaptation existent aussi pour les saccades non-visuellement guidées ?**

Jusqu'à présent l'existence de ces champs a pu être démontrée après adaptation de saccades réactives et volontaires en diminution (Frens and Van Opstal, 1994 ; Alahyane et al., 2007 ; Collins et al., 2007) comme en augmentation d'amplitude (Schnier et al., 2011). Le codage non rétinotopique démontré dans l'expérience 2 pour les saccades non-visuellement guidées suggère que les champs d'adaptation sont organisés non pas dans un référentiel rétinotopique, comme nous le pensons pour les saccades visuellement guidées, mais dans un référentiel centré sur le corps ou lié à l'espace. Pour répondre à cette question, il faudrait avant et après adaptation (de saccades d'exploration) tester des saccades mémorisées vers un ensemble de cibles situées autour de la cible adaptée.

En revanche, le pattern « rétinotopique » observé pour l'expérience 1 (double-step mémorisées) en condition de noir total laisse supposer qu'il existe un codage différent pour ce type de saccades requérant un remapping (vecteur rétinotopique « remis à jour »), malgré le fait qu'elles se classent dans la catégorie de saccades non-visuellement guidées. Aussi, suite à cette supposition et à l'observation de Zimmermann (2013) que le codage non-rétinotopique est impossible en condition de diminution d'amplitude, il serait intéressant de contraster cette potentielle différence de référentiels en condition de diminution et d'augmentation d'amplitude.

Le but initial de cette étude était de répliquer la présence d'un codage spatiotopique démontré par Zimmermann et al. (2011) dans leur étude initiale. Même si l'existence d'un référentiel d'adaptation centré sur le monde (ou allocentrique) a pu être mis en évidence, l'existence d'un codage en coordonnées spatiotopiques absolues n'a, à ce jour, pu être clairement démontré. La seconde question qui pourrait être formulée est : **le codage spatiotopique existe-t-il réellement ?**

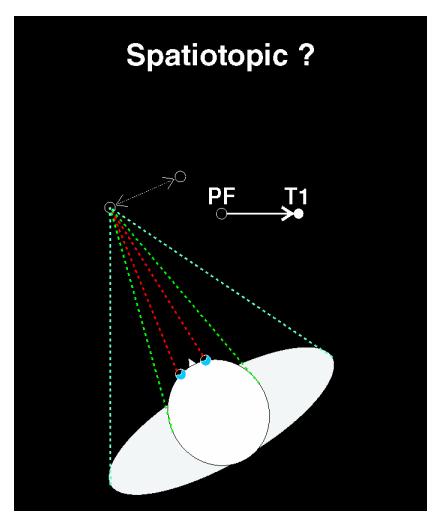


Figure 26 : Schématisation d'un codage spatiotopique

Une réponse définitive à cette question nécessiterait de tester à nouveau le transfert d'adaptation des saccades d'exploration aux saccades mémorisées simples exécutées dans l'obscurité complète, c'est-à-dire reproduire notre expérience 2, mais en manipulant systématiquement les différentes parties du corps qui pourraient servir de référence (tête, tronc, Figure 26).

2. Discussion de l'article 2

Dans l'article 2, nous voulions savoir si, dans le cadre d'une séquence saccadique complexe nécessitant un remapping, le cerveau était capable de détecter l'erreur introduite à la fin de la dernière saccade de la séquence et si dans ces conditions il adapte son système oculo-moteur. Pour ce faire nous avons tenté d'adapter la seconde saccade d'une séquence dans un protocole de double-step, avec remapping. Nous sommes parvenus à démontrer la possibilité d'induire une adaptation tant en diminution d'amplitude qu'en augmentation d'amplitude.

Rappelons que dans le cadre de ces saccades complexes avec remapping, la saccade vers la première cible est visuellement guidée et se base directement sur le vecteur rétinotopique, puisqu'il existe un alignement des vecteurs moteur et visuel. En revanche pour la seconde saccade, le vecteur moteur est dissocié du vecteur visuel initialement codé lorsque l'œil était en position de fixation (et donc avant toute exécution de saccades). **Pour ce faire il est généralement admis que le vecteur visuel de la deuxième saccade soit remis à jour en se basant sur le vecteur moteur** de la première saccade (Bellebaum et al., 2005).

Afin de mieux comprendre comment notre système oculomoteur planifie cette seconde saccade, les auteurs se sont attelés à modifier la première saccade afin de voir si la seconde saccade compense ou non ces modifications (Doré-Mazars et al., 2006 ; Munuera et al., 2009 ; Quaia et al., 2010). Il a été montré que le vecteur moteur de cette seconde saccade se base ainsi sur la position finale de l'œil après exécution de la première saccade (Munuera et al., 2009).

Dans notre étude, nous démontrons que le codage de l'erreur introduite après la seconde saccade (saut de cible) est attribué exclusivement à la seconde saccade et non à la première. En effet, l'adaptation obtenue concerne la seconde saccade mais n'affecte pas la première saccade vers la première cible. Aussi, le fait que la

variabilité de la seconde saccade retrouvée en condition remapping soit plus grande qu'en condition visuellement guidée, démontre que le processus de remapping ne se fait pas de façon optimale.

Aussi, il se pourrait que **notre cerveau n'attribue pas l'erreur rétinienne à une défaillance de son système sensori-moteur mais plutôt à la difficulté de localiser la seconde cible.** Ainsi, l'adaptation en diminution d'amplitude reposerait alors principalement sur une ré-interprétation des informations de localisation de la cible visuelle, avec peu de modifications plastiques des transformations visuo-motrices. **Cela diffère des conditions testées jusqu'alors dans la littérature** (sans remapping) où l'adaptation en diminution d'amplitude fait appel simultanément à ces deux composantes « visuelle » et « motrice » (Ethier et al 2008a). Hors, ces deux composantes de l'adaptation saccadique se distinguent par leur constante de temps, la composante motrice se mettant en place très rapidement, bien avant la composante visuelle (Chen-Harris et al., 2008). De façon intéressante, des auteurs ont suggéré que dans le cas de l'adaptation en augmentation d'amplitude, la composante lente pré-domine déjà dans des conditions habituelles sans remapping (Ethier et al 2008a), ce qui pourrait expliquer pourquoi nous n'observons pas de différence d'efficacité d'adaptation en augmentation d'amplitude entre conditions avec et sans remapping.

Une autre conséquence de notre étude est que, du fait que nous ayons adapté des saccades complexes nécessitant un remapping, l'adaptation interviendrait à un niveau hiérarchiquement inférieur à ce processus de remise à jour. Bellebaum et al. (2005) ont démontré grâce à une étude utilisant l'EEG, que dans le cadre d'une saccade remappée, la remise à jour se fait après la première saccade et interviendrait 100 à 150 msec avant l'exécution de la seconde saccade.

3. Discussion de l'article 3

L'article 3 nous a permis d'attester de la possibilité d'adapter des anti-saccades en augmentation d'amplitude. Cela démontre une induction efficace des mécanismes de plasticité oculomotrice même dans le cas où la cible à atteindre est « virtuelle ». Egalement le transfert aux saccades réactives (dénommées pro-saccades dans l'article) vers les directions adaptée et non adaptée nous a permis de

situer les niveaux d'adaptation des anti-saccades et d'inversion de vecteur lors de leur planification.

Les seules études relatives aux anti-saccades dans le domaine de l'adaptation saccadique se sont intéressées soit au niveau de l'adaptation de pro-saccades (Cotti et al., 2009 ; Panouillères et al., 2009) soit au niveau de l'inversion de vecteur des anti-saccades (Collins et al., 2008) et ceci **après adaptation de pro-saccades réactives** (Cotti et al., 2009 ; Panouillères et al., 2009) **ou déclenchées dans un protocole d'overlap** (Collins et al., 2008). Ainsi, les premières ont suggéré, en faisant l'hypothèse d'une inversion du vecteur visuel des anti-saccades, que l'adaptation des pro-saccades réactives se faisait à un niveau moteur. A l'inverse la seconde, en faisant l'hypothèse d'une adaptation motrice des pro-saccades, a proposé que l'inversion du vecteur des anti-saccades concernait uniquement le vecteur visuel. Dans notre étude, **nous avons pu qualifier simultanément les niveaux d'adaptation et d'inversion des anti-saccades, sans faire d'hypothèse a priori**. Nous avons montré que le transfert de l'adaptation des anti-saccades aux saccades réactives se fait dans la direction adaptée, c'est-à-dire dans la direction vers laquelle s'effectue l'anti-saccade (vecteur moteur), et ce, après inversion du vecteur visuel exclusivement (prédiction de la Figure 1 de l'article). Nous remarquons que cette deuxième conclusion sur l'inversion vectorielle des anti-saccades est compatible avec celle de Collins et al (2008).

De plus, nous démontrons pour la première fois, au moyen de cette étude, qu'il est possible d'adapter des anti-saccades, dirigées vers une cible « virtuelle », puisque ces mouvements sont exécutés dans le sens opposé à l'apparition de la cible périphérique. Un tel résultat, ainsi que **l'existence d'un transfert aux saccades réactives, suggère des mécanismes d'adaptation communs pour les saccades dirigées vers un but réel et virtuel**.

Aussi, alors que nous pensions privilégier une adaptation de type sensorielle par l'utilisation de saccades catégorisées comme volontaires et une adaptation en augmentation d'amplitude, les caractéristiques de notre adaptation témoignent plutôt d'une adaptation motrice, généralement retrouvée pendant une diminution d'amplitude. De ce fait, nous pouvons supposer que les mêmes niveaux d'adaptation (moteur) et d'inversion de vecteur seraient retrouvés dans une étude d'adaptation

des anti-saccades en diminution d'amplitude. Cette prédiction devra être testée expérimentalement. Que cette prédiction soit vérifiée ou non, **les localisations relatives des sites d'adaptation et d'inversion de vecteur devraient nous fournir des informations plus spécifiques sur la façon dont les anti-saccades sont planifiées.**

Enfin, nous avons spéculé dans la discussion de notre article 3 sur le fait que les anti-saccades partagent probablement les mêmes substrats neuronaux que les saccades mémorisées, tant pour les processus de production que pour les mécanismes d'adaptation. L'argument principal reposait sur le caractère non-visuellement guidé de ces deux sous-catégories de saccades volontaires.

Mais qu'en est-il pour les saccades complexes nécessitant un remapping étudiées dans l'article 2 et qui également sont non visuellement guidées? Nous allons à présent nous concentrer sur les similitudes existant entre ces saccades et les anti-saccades (saccades *adaptées* dans nos études) en essayant de faire un parallèle avec les saccades mémorisées.

4. Saccades non-visuellement guidées : mécanismes adaptatif communs ?

4.1 Comparaison entre les saccades mémorisées, saccades avec remapping et anti-saccades

Habituellement, la classification des saccades se fait en deux grandes catégories en fonction de leur mode de déclenchement (réactif versus volontaire). Cependant certains auteurs étudiant l'adaptation saccadique ont déjà mis en avant l'importance du facteur de guidage visuel des saccades (Deubel, 1999 ; Hopp and Fuchs, 2010). En se basant sur les études de transfert, ces auteurs allaient même jusqu'à proposer un site d'adaptation spécifique pour les saccades mémorisées, **seules saccades non-visuellement guidées étudiées dans la littérature jusqu'à présent.**

Aussi, parmi les expériences réalisées lors de cette thèse, nous avons démontré qu'il était possible d'adapter deux autres types de saccades non-visuellement guidées : les **saccades avec remapping** (article 2) et les **anti-saccades** (article 3). En raison de certaines caractéristiques communes aux saccades avec remapping et anti-saccades, nous avons décidé de faire le parallèle entre les résultats obtenus pour l'article 2 et l'article 3, tout en les comparant aux données des saccades mémorisées fournies par les études de la littérature. Nous excluons donc volontairement les saccades double-step visuellement guidées (article 2) dans cette partie de la Discussion générale.

Pour les saccades mémorisées, nous mentionnons dans la Figure 27 un alignement des vecteurs visuel et moteur. Lors de l'exécution de la saccade vers une cible mémorisée, aucune dissociation de vecteurs, telle qu'une inversion ou remise à jour, ne doit être effectuée, ce qui est *a contrario* le cas dans les anti-saccades et les saccades avec remapping.

Saccades mémorisées simples	Saccades avec remapping Expérience 2	Anti-saccades Expériences 3 et 4
Non-visuellement guidées	Non-visuellement guidées	
Alignement des vecteurs visuel et moteur	Dissociation des vecteurs visuel et moteur	

Figure 27 : Partage de caractéristiques des saccades avec remapping et anti-saccades avec les saccades mémorisées étudiées dans la littérature.

La dissociation des vecteurs moteur et visuel implique un mécanisme de contrôle de haut niveau probablement plus important que celui retrouvé dans les saccades mémorisées. Ces dernières impliquent un maintien en mémoire de la position spatiale de la cible ayant été mémorisée. Dans les saccades avec remapping, en plus de ce maintien en mémoire, il doit y avoir une **remise à jour** du vecteur visuel après exécution de la première saccade afin d'exécuter correctement

la deuxième saccade. Dans les anti-saccades, en plus d'un processus d'inhibition d'une saccade réactive vers la cible périphérique, il doit y avoir une **estimation** de la position miroir de cette cible avant exécution de la saccade. La dissociation de vecteur reflèterait un procédé de **planification des saccades** autre qu'une planification de saccade ayant les vecteurs alignés. Ces mécanismes hautement cognitifs n'empêchent pourtant pas l'adaptation de ces saccades, suggérant **vraisemblablement un site d'adaptation commun à ces deux types de saccades au niveau, du cortex cérébral.**

C'est d'ailleurs la question que nous nous posons et pouvoir y répondre nous apporterait des renseignements très précieux pour une future application clinique. Plus spécifiquement, cette application pourrait se faire dans le cas des déficits homonymes du champ visuel, les saccades de type visuellement guidées vers l'hémichamp déficitaire n'étant pas réalisables. Ainsi, favoriser les études d'adaptation de ce type de saccades compléterait nos connaissances sur les sites potentiels d'adaptation et mécanismes communs, de façon à ce que le choix de l'outil thérapeutique soit plus adapté.

4.2 Quelques hypothèses

Si nous suivons la suggestion de Deubel (1999), puis Hopp et Fuchs (2010) par la suite, nous proposons dans la Figure 28, une séparation des sites adaptatifs corticaux impliqués dans l'adaptation en fonction du guidage visuel des saccades. Ainsi, les parties corticales postérieures représentent une spécialisation pour la catégorie de saccades visuellement guidées, tandis que les parties plus antérieures seraient uniquement impliquées dans la catégorie de saccades non-visuellement guidées. Nous définissons dans le chapitre 3 le rôle primordial du cervelet dans l'adaptation saccadique. Par souci de clarté, et parce que son rôle n'est plus à démontrer dans l'adaptation, nous avons choisi de ne pas le représenter sur ce schéma. Egaleme nt nous ne représentons pas non plus l'implication possible d'autres structures sous-corticales dans l'adaptation saccadique (par exemple, SC). **De cette façon, seuls les sites corticaux adaptatifs et des ganglions de la base préférentiellement impliqués pour les différents types de saccades y sont représentés.**

Rappelons tout d'abord que les données de la littérature étant peu abondantes, nous ne proposerons par la suite que des hypothèses issues de nos propres expériences, hypothèses qui devront être confirmées ou infirmées par des études réalisées ultérieurement. Les différentes hypothèses sont représentées en bleu sur le schéma.

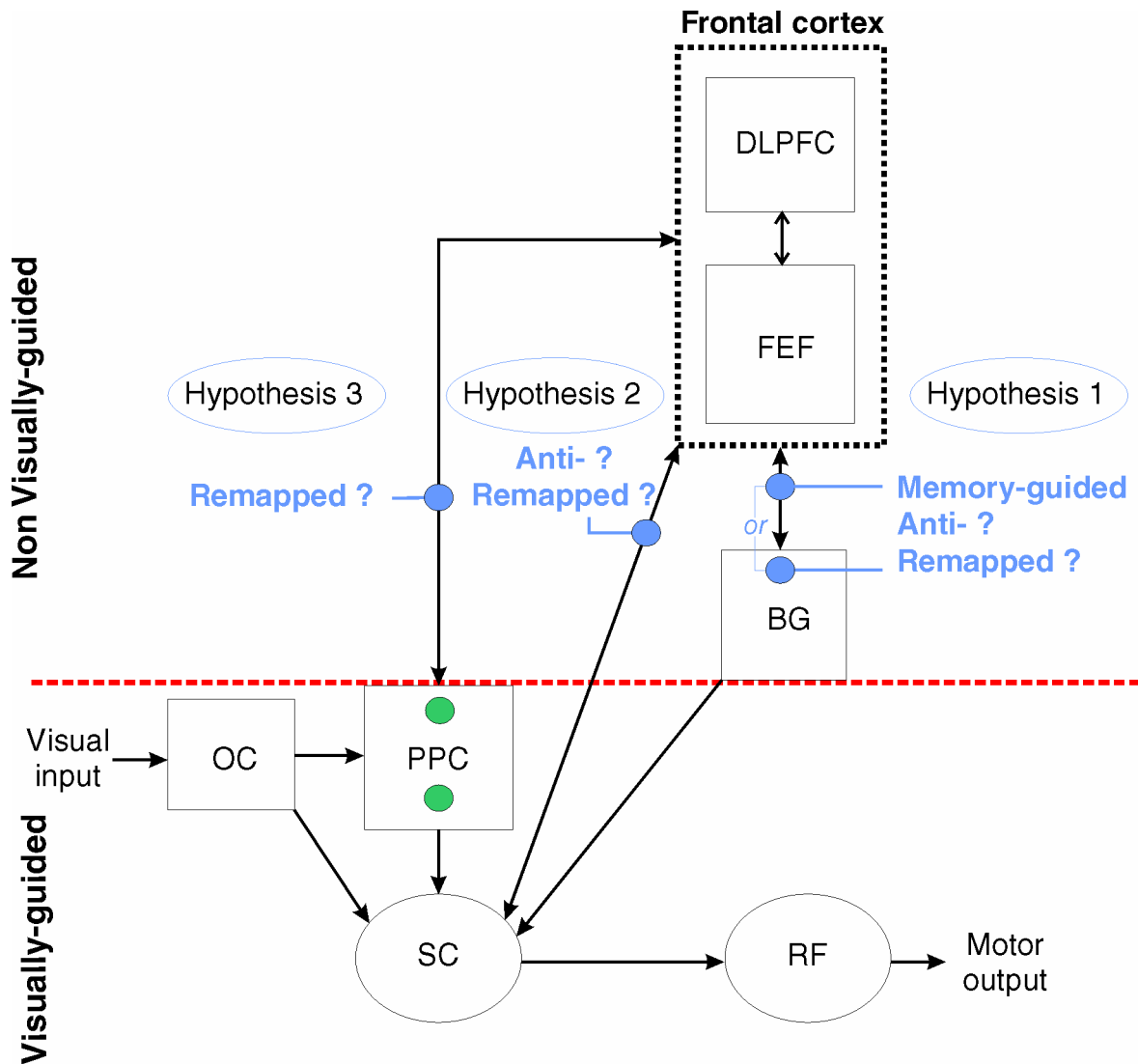


Figure 28 : Propositions des sites corticaux impliqués dans l'adaptation des saccades non-visuellement guidées. Les cercles de couleurs dénotent les sites potentiellement impliqués dans l'adaptation saccadique pour : Vert : les saccades visuellement guidées volontaires et réactives (Gerardin et al., 2012), Bleu : les saccades non-visuellement guidées. La ligne rouge pointillée sépare les structures *préférentiellement* impliquées dans les saccades visuellement guidées et non-visuellement guidées. Les chiffres (1-3) symbolisent les voies impliquées dans les hypothèses 1 à 3 discutées dans le texte. OC: occipital PPC: posterior parietal cortex DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex FEF: frontal eye field BG: basal ganglia SC: superior colliculus RF: reticular formation. Figure modifiée de Deubel (1999)

Hypothèse 1 : En accord avec ce que nous écrivions dans la discussion de l'article 3 nous proposons que le site d'adaptation des anti-saccades partage celui des saccades mémorisées (au niveau de la sortie du cortex frontal, plus spécifiquement DLPFC ou des ganglions de la base). MacAskill et al. démontrent en 2002 l'implication des ganglions de la base dans l'adaptation de saccades mémorisées en augmentation d'amplitude puisque les patients atteints de la maladie de Parkinson ne parvenaient pas à modifier le gain de leur saccade dans cette condition uniquement (possibilité d'adapter les saccades réactives, même si le taux d'adaptation restait inférieur à celui des sujets contrôles). En revanche, sans pouvoir localiser précisément le site d'adaptation ils suggèrent que celui-ci se trouve :

- Soit à la sortie du DLPFC ayant des connexions avec les ganglions de la base
- Soit au niveau même des ganglions de la base.

C'est pourquoi deux possibilités sont représentées sur la Figure 28 pour cette **Hypothèse 1**. Afin d'attester du partage potentiel de ce site d'adaptation avec celui des 3 autres catégories de saccades non-visuellement guidées (définies comme « sous-catégories » dans la suite), une solution serait de pouvoir **tester directement l'adaptation des anti-saccades et des saccades mémorisées et des saccades remappées chez cette même population de patients parkinsoniens**. Nous faisons l'hypothèse que si ce site est partagé pour ces 3 sous-catégories de saccades volontaires, nous devrions trouver des déficits d'adaptation dans ces trois conditions.

Une autre solution serait de pouvoir tester, chez des sujets contrôles cette fois-ci, le transfert de l'adaptation entre ces différentes catégories de saccades. Dans ce cas, après adaptation d'une des 3 sous-catégories, nous devrions retrouver **un transfert total** aux deux autres sous-catégories. Cette prédiction s'applique aux 3 sous-catégories de saccades, quel que soit le type de saccade non-visuellement guidées adapté et testé.

Si en revanche, les ganglions de la base ne sont pas impliqués dans l'adaptation des anti-saccades, l'hypothèse alternative est que le site d'adaptation soit situé à la sortie du cortex préfrontal (**hypothèse 2**). Rappelons que les résultats retrouvés dans notre étude 3 ne sont en théorie pas compatibles avec un site

d'adaptation en amont de ce cortex, car ces résultats suggèrent que le site d'adaptation est situé en aval de l'inversion du vecteur, et que les données de la littérature suggèrent que cette inversion a déjà eu lieu au niveau du FEF. Concernant le site d'adaptation des saccades avec remapping, les deux possibilités qui s'offrent à nous sont détaillées dans les deux paragraphes suivants.

Hypothèse 2 : Si l'adaptation des saccades avec remapping partagent le site des anti-saccades, alors ces deux sous-catégories de saccades non visuellement guidées pourraient être adaptées chez la même population de patients parkinsoniens. Le cas échéant, cette étude exclura l'implication des ganglions de la base dans l'adaptation des anti-saccades et des saccades avec remapping. Dans le cas des études de transfert chez les sujets contrôles nous devrions retrouver :

- Un transfert total aux saccades avec remapping après adaptation des anti-saccades et inversement avec un transfert seulement partiel aux saccades mémorisées.
- Un transfert partiel aux saccades avec remapping et anti-saccades après adaptation des saccades mémorisées

En raison des points communs concernant les saccades avec remapping et les anti-saccades, cette hypothèse 2 est privilégiée.

Hypothèse 3 : D'autres arguments nous font dire qu'il se peut également que le site d'adaptation des saccades remappées diffère de celui des anti-saccades. Effectivement, la seule chose que nous pouvons attester grâce à notre article 2, est que le site d'adaptation se trouve forcément en aval du processus de remapping puisqu'il est possible d'adapter la seconde saccade d'une séquence, requérant un remapping. Si le processus de remapping se déroule au niveau du PPC (Duhamel et al., 1992, Heide et al., 1995), alors nos données permettent également de proposer que le site d'adaptation se situe en aval du PPC. En revanche, les études électrophysiologiques chez le singe ont démontré que les neurones déchargeant dans le cadre d'un remapping basé sur le vecteur moteur de la première saccade (Colby et al., 1995) se faisait de manière diffuse dans le cerveau allant du cortex pariétal, jusqu'au SC en passant par le FEF (Walker et al., 1995; Umeno and Goldberg, 1997). Dans ce cas, nous ne pouvons suggérer si le site adaptatif se

trouve en amont ou en aval du cortex frontal. C'est pour cette raison que nous formulons cette **3^{ème} hypothèse**.

A nouveau, les études lésionnelles chez les patients pourraient permettre de répondre à cette question, spécifiquement dans le cas d'une lésion du FEF. Cependant, il peut s'avérer difficile de trouver une lésion circonscrite à cette zone. Une autre possibilité serait de tester cette hypothèse chez des sujets contrôles grâce à un protocole TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) visant à mimer une lésion de cette région par une perturbation fonctionnelle réversible (voir pour revue Sandrini et al., 2011).

Des conditions avec saut de cible (adaptation) et sans saut de cible (contrôle) seraient nécessaires pour nous renseigner sur le rôle du FEF dans l'adaptation seule ou dans l'adaptation ainsi que dans les processus de planification et d'exécution des saccades. Un rôle unique dans l'adaptation prédirait que les pulses magnétiques interfèreraient avec les changements d'amplitude des saccades dans la session d'adaptation tandis qu'un rôle supplémentaire dans la planification et / ou l'exécution des saccades prédit une altération de la bonne exécution des saccades dans les deux conditions. **Si les mécanismes sont partagés pour les anti-saccades et les saccades avec remapping, ces prédictions s'appliquent pour ces deux sous-catégories de saccades volontaires non visuellement-guidées.** A l'inverse, un site séparé pour les saccades avec remapping prédirait que seules les anti-saccades soient affectées.

Localiser ainsi le site d'adaptation permettrait de mieux comprendre comment sont planifiées et exécutées ces saccades. De plus, déterminer le niveau d'adaptation (sensorielle versus moteur) permettrait de prédire si l'adaptation a plus de chance de se généraliser à d'autres tâches. Enfin, ces connaissances fondamentales sur l'adaptation des saccades non-visuellement guidées sont essentielles également dans le but d'appliquer des protocoles d'adaptation à la clinique.

II. Discussion de l'article 4 et implications pour la clinique

L'article 4 était l'application clinique du protocole d'anti-saccade de l'article 3 chez une population de 17 patients hémianopsiques droits et gauches. Malgré les résultats positifs retrouvés chez les sujets contrôles pour l'adaptation des anti-saccades (article 3) nous n'avons pas pu mettre en évidence de tels résultats chez ces patients. En revanche, il semblerait que **le simple fait d'exécuter des anti-saccades vers le champ visuel aveugle suffise à améliorer les capacités fonctionnelles (temps de recherche visuelle et temps de lecture), suggérant un effet d'entraînement saccadique.**

Les données de la littérature révèlent qu'un simple entraînement des mouvements oculaires vers le champ visuel aveugle (stratégie top-down) suffit pour améliorer les performances des patients dans des tâches d'exploration visuelle et de lecture tant au niveau fonctionnel qu'oculomoteur (Zihl, 1995a; Zihl, 1995b). Nos résultats sont en partie concordants avec ces données de la littérature puisque nous sommes parvenus à démontrer un effet fonctionnel seulement, sans effet sur les paramètres des saccades (augmentation de l'amplitude et diminution du nombre des saccades). Nous pensons que cette différence est due à la durée de la phase d'entraînement, comme expliqué ci-dessous.

A l'inverse des études de la littérature utilisant une stratégie de compensation de type « top-down », nécessitant plusieurs semaines d'entraînement, les effets fonctionnels démontrés dans notre étude apparaissent après un **entraînement de 15 minutes** seulement. L'absence d'effets oculomoteurs peut être expliquée par le fait que cette durée ne suffit pas à induire des changements suffisamment forts. Nous supposons en effet que ceux-ci se développent au cours des séances d'entraînement, pouvant aussi expliquer les effets à long terme retrouvés dans la majorité des études (voir pour revue Schuett et al., 2008 ; Passamonti et al., 2009). Cette suggestion pourrait également expliquer dans notre étude l'absence d'effets à long terme. Enfin, il n'est habituellement pas possible de généraliser les performances retrouvées après l'entraînement d'une fonction spécifique (par exemple, la lecture) à une autre fonction (par exemple, l'exploration visuelle) (Schuett

et al., 2012). A nouveau, nos résultats ne vont pas dans le sens de ces constatations en raison de la généralisation de nos résultats à deux types de tâches différentes.

Pour résumer, même si nos résultats ne parviennent pas à démontrer l'utilisation de notre entraînement comme stratégie bottom-up (en raison de l'absence d'adaptation sensori-motrice), notre étude démontre pour la première fois :

- La possibilité d'améliorer la gêne fonctionnelle des patients après seulement **15 minutes d'entraînement saccadique**
- Mais aussi qu'un seul et même entraînement compensatoire de type top-down se **généralise aux tâches de lecture et d'exploration visuelle**.

Malgré tout, nous ne pensons pas que l'absence d'effets oculomoteurs exclue formellement la possibilité de faire intervenir les mécanismes de plasticité dans cette population de patients hémianopsiques. Même si nous ne parvenons pas à montrer de changement de gain au cours des essais dans la condition spécifique d'adaptation, les résultats fonctionnels obtenus pour la lecture montre tout de même une certaine « spécificité » des mécanismes adaptatifs pour la condition adaptation et No-shift. Effectivement, en phase d'exposition, ces deux traitements présentent en commun le fait que **la cible visuelle ré-apparaisse immédiatement (0 msec) après la saccade (avec ou sans saut)**. Comme nous l'avions expliqué dans le chapitre 3, cette « synchronisation temporelle » permet d'induire une adaptation saccadique qui devient inexistante si le saut de cible intervient au-delà de 500 msec (Fujita et al., 2002). Quelle est la raison de formuler cette hypothèse en dépit de l'absence de changement de gain au cours des phases d'exposition et au cours de la phase de post-exposition ?

Nous pensons que les vrais effets adaptatifs ont :

- 1) Pu être cachés derrière d'autres facteurs, comme une **variabilité** trop importante ou **un nombre d'essais insuffisant**
- 2) Ou alors que les mécanismes de plasticité **agissent différemment** chez les patients comparés aux sujets contrôles.

Dans le premier cas, il faudrait trouver un moyen de diminuer la variabilité. La difficulté de la tâche et le fait de réaliser les saccades vers le champ visuel aveugle

(littéralement « non-visuellement guidées ») sont probablement en cause dans cette variabilité, surtout dans le cadre des anti-saccades lors de *l'estimation* d'une position. Il serait important de comparer la variabilité obtenue chez les sujets contrôles dans la tâche d'anti-saccades et la tâche de saccades avec remapping. Si la variabilité est plus faible dans cette deuxième tâche, alors nous pourrions envisager une variante du protocole des saccades avec remapping comme une tâche plus facile pour cette population de patients. Nous pouvons nous demander si la cible à mémoriser au préalable ne jouerait pas un rôle de repère potentiel, pouvant ainsi diminuer cette variabilité. En d'autres termes, **donnerait-elle déjà une estimation de la position de la cible à atteindre ?** Une solution envisagée pour un tel protocole est schématisée en Figure 29.

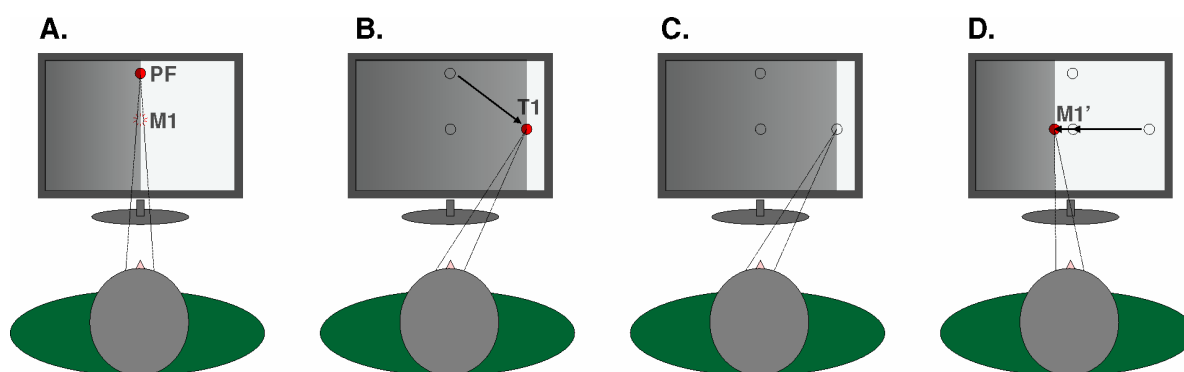


Figure 29 : Proposition d'un nouveau protocole basé sur les saccades avec Remapping, exemple pour un patient avec HLH gauche. Le champ visuel aveugle est schématisé par le rectangle gris transparent et est représenté en fonction de la position du regard. Le patient fixe un point de Fixation (PF) et doit mémoriser en vision périphérique une cible flashée juste en dessous du PF (M1). Dans un second temps, le patient effectue une saccade vers la cible périphérique T1 dès que celle-ci apparaît. L'extinction de T1 représente le GO-signal pour effectuer une saccade vers la position préalablement mémorisée. Une fois arrivée à la position mémorisée, nous faisons sauter cette cible de façon à créer une adaptation en augmentation d'amplitude (M1').

Enfin s'il s'agit simplement d'un nombre d'essais trop peu important, il serait nécessaire de rejouer les essais dans lesquelles l'apparition de la cible ne se fait pas (essais manqués) et / ou rajouter un nombre plus important d'essais.

L'autre possibilité est celle d'une différence de plasticité entre les sujets contrôles et les patients. Nous pouvons illustrer cette possibilité avec l'exemple de la Négligence Spatiale Unilatérale (ou hémignégligence) et l'exposition à une procédure d'adaptation prismatique. Après *une seule session d'exposition* aux prismes, les after-effects chez les patients peuvent durer jusqu'à plusieurs jours (Pisella et al.,

2002, voir pour revue Jacquin-Courtois et al., 2013b), alors que chez les sujets normaux, ils ne durent que jusqu'à 20 minutes (Fernández-Ruiz et al., 2004). Une étude réalisée au sein de notre laboratoire confirme la durée réduite de ces after-effects chez les sujets contrôles (jusqu'à 35 minutes ; Schintu et al., en préparation) et met aussi en évidence que l'adaptation prismatique a besoin de temps pour se développer entièrement. Les after-effects de cette adaptation sensori-motrice par adaptation prismatique étant plus importants chez les patients que chez les sujets contrôles, il se peut que les after-effects de l'adaptation saccadique soient également comparables. Ainsi, les **effets retrouvés en post-exposition, notamment en lecture, reflèteraient un caractère plastique des modifications plutôt qu'un effet d'entraînement.**

Une autre explication serait de suggérer qu'une forme de plasticité cérébrale serait stimulée chez les patients sans aboutir à une augmentation ou une diminution de l'amplitude saccadique. **Ainsi, la simple exposition à des erreurs saccadiques répétées, même sans induire de changements oculomoteurs visibles suffirait à engendrer une amélioration des performances des patients.** Cette suggestion se base notamment sur l'effet « spécifique » des deux traitements (adaptation et no-shif) dans la tâche de lecture, que nous traitons un peu plus haut dans cette discussion. Peut-on considérer cette hypothèse comme valide ?

Pour clore cette discussion, rappelons que les résultats à long terme n'ont pas pu être démontrés dans notre étude, bien qu'il s'agisse d'un élément primordial dans les études de rééducation. Afin d'y parvenir, il est tout autant primordial d'apporter quelques modifications quel que soit le protocole que nous décidons d'utiliser. Les études abordées au cours de l'introduction de cette thèse démontraient que les effets obtenus à long terme, en adaptation saccadique comme en rééducation des déficits du champ visuel, le sont après une exposition répétée aux procédures. **Un entraînement répété semble donc à privilégier pour favoriser une persistance de potentiels effets.** Enfin, il serait intéressant d'essayer de réaliser ce(s) procédure(s) dans l'obscurité complète : comme le démontre Wang et al. (2012) dans un paradigme d'adaptation saccadique, des sujets soumis à une exposition répétée dans l'obscurité complète montraient des effets pouvant durer jusqu'à 2 mois pour certains.

Conclusion

Dans ce travail de thèse, nous avons contribué à compléter certaines données encore trop peu abondantes concernant l'adaptation des saccades volontaires, mais aussi en augmentation d'amplitude. Les questions soulevées reflètent qu'il reste encore un large champ à explorer dans le domaine de l'adaptation saccadique. A l'avenir, il s'agirait de pouvoir focaliser les études fondamentales sur :

- L'adaptation en augmentation d'amplitude
- Le transfert entre les différentes catégories de saccades
- La façon dont nous codons visuellement notre environnement

De cette façon, les éléments mis en évidence compléteront et apporteront une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux. A terme, il s'agirait de pouvoir tirer bénéfice de ces études afin d'optimiser au maximum le développement de protocoles potentiellement applicables dans la clinique.

Références

A

- Abel LA, Schmidt D, Dell'Osso LF, Daroff RB (1978) Saccadic system plasticity in humans. *Ann Neurol* 4:313–318.
- Alahyane N, Pélisson D (2005) Long-lasting modifications of saccadic eye movements following adaptation induced in the double-step target paradigm. *Learn Mem* 12:433–443.
- Alahyane N, Salemm R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher J-L, Pélisson D (2007) Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135:107–121.
- Alahyane N, Fontelle V, Urquizar C, Salemm R, Nighoghossian N, Pelisson D, Tilikete C (2008) Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *The Cerebellum* 7:595–601.
- Albano JE (1996) Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res* 36:2087–2098.
- Andersen RA, Essick GK, Siegel RM (1985) Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230:456–458.
- Andersen RA, Mountcastle VB (1983) The influence of the angle of gaze upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J Neurosci* 3:532–548.
- Awater H, Burr D, Lappe M, Morrone MC, Goldberg ME (2005) Effect of saccadic adaptation on localization of visual targets. *J Neurophysiol* 93:3605–3614.

B

- Bahcall DO, Kowler E (2000) The control of saccadic adaptation: implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res* 40:2779–2796.
- Bahill AT, Bahill KA, Clark MR, Stark L (1975) Closely spaced saccades. *Invest Ophthalmol* 14:317–321.
- Bailey H (1982) Mirrors for visual field defects. *Optom Mon* 73:202–206.
- Becker W (1989) The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Rev Oculomot Res* 3:13–67.
- Bekkering H, Abrams RA, Pratt J (1995) Transfer of saccadic adaptation to the manual motor system. *Hum Mov Sci* 14:155–164.
- Bellebaum C, Hoffmann K-P, Daum I (2005) Post-saccadic updating of visual space in the posterior parietal cortex in humans. *Behav Brain Res* 163:194–203.
- Blouin J, Bard C, Teasdale N, Paillard J, Fleury M, Forget R, Lamarre Y (1993) Reference systems for coding spatial information in normal subjects and a deafferented patient. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 93:324–331.
- Blurton SP, Raabe M, Greenlee MW (2012) Differential cortical activation during saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 107:1738–1747.
- Bolognini N, Rasi F, Coccia M, Làdavas E (2005) Visual search improvement in hemianopic patients after audio-visual stimulation. *Brain J Neurol* 128:2830–2842.
- Bridgeman B, Hendry D, Stark L (1975) Failure to detect displacement of the visual world during saccadic eye movements. *Vision Res* 15:719–722.
- Büttner U, Büttner-Ennever JA (2006) Present concepts of oculomotor organization. In: *Progress in Brain Research* (J.A. Büttner-Ennever, ed), pp 1–42 *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. Elsevier.

Büttner-Ennever JA, Cohen B, Pause M, Fries W (1988) Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. *J Comp Neurol* 267:307–321.

C

Catz N, Dicke PW, Thier P (2008) Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc Natl Acad Sci* 105:7309–7314.

Cavanagh P, Hunt AR, Afraz A, Rolfs M (2010) Visual stability based on remapping of attention pointers. *Trends Cogn Sci* 14:147–153.

Chen-Harris H, Joiner WM, Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008) Adaptive control of saccades via internal feedback. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:2804–2813.

Ciuffreda KJ, Han Y, Kapoor N, Ficarra AP (2006) Oculomotor rehabilitation for reading in acquired brain injury. *NeuroRehabilitation* 21:9–21.

Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22:319–349.

Collins T, Doré-Mazars K (2006) Eye movement signals influence perception: evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res* 46:3659–3673.

Collins T, Doré-Mazars K, Lappe M (2007) Motor space structures perceptual space: Evidence from human saccadic adaptation. *Brain Res* 1172:32–39.

Collins T, Vergilino-Perez D, Delisle L, Doré-Mazars K (2008) Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 99:2708–2718.

Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007) Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98:602–612.

Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pélisson D, Guillaume A (2009) Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587:127–138.

D

Deubel H, Wolf W, Hauske G (1986) Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum Neurobiol* 5:245–253.

Deubel H (1995) Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35:3529–3540. In: *Attention and performance XVII cognitive regulation of performance: interaction of theory and application* (Gopher D, Koriath A, eds), pp 697–721. Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology.

Deubel H (1999) Separate Mechanisms for the Adaptive Control of Reactive, Volitional, and Memory-Guided Saccadic Eye Movements.

Doré-Mazars K, Vergilino-Perez D, Collins T, Bohacova K, Beauvillain C (2006) The use of recurrent signals about adaptation for subsequent saccade programming depends on object structure. *Brain Res* 1113:153–162.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1992a) The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255:90–92.

Duhamel JR, Goldberg ME, Fitzgibbon EJ, Sirigu A, Grafman J (1992b) Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion. The importance of corollary discharge for accurate spatial behaviour. *Brain J Neurol* 115:1387–1402.

E

- Erkelens CJ, Hulleman J (1993) Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp Brain Res* 93:157–164.
- Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008a) Spontaneous recovery of motor memory during saccade adaptation. *J Neurophysiol* 99:2577–2583.
- Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008b) Changes in control of saccades during gain adaptation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:13929–13937.

F

- Fernández-Ruiz J, Díaz R, Aguilar C, Hall-Haro C (2004) Decay of prism aftereffects under passive and active conditions. *Brain Res Cogn Brain Res* 20:92–97.
- Fischer B, Weber H, Biscaldi M, Aiple F, Otto P, Stuhr V (1993) Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 92:528–541.
- Flanders M, Tillery SIH, Soechting JF (1992) Early stages in a sensorimotor transformation. *Behav Brain Sci* 15:309–320.
- Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Làdavas E (2002a) Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain J Neurol* 125:608–623.
- Frassinetti F, Bolognini N, Làdavas E (2002b) Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 147:332–343.
- Frassinetti F, Bolognini N, Bottari D, Bonora A, Làdavas E (2005) Audiovisual integration in patients with visual deficit. *J Cogn Neurosci* 17:1442–1452.

Frens MA, van Opstal AJ (1994) Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 100:293–306.

Fuchs AF, Reiner D, Pong M (1996) Transfer of gain changes from targeting to other types of saccade in the monkey: constraints on possible sites of saccadic gain adaptation. *J Neurophysiol* 76:2522–2535.

Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M (2002) Selective and delay adaptation of human saccades. :41–52.

G

Gaither NS, Stein BE (1979) Reptiles and mammals use similar sensory organizations in the midbrain. *Science* 205:595–597.

Gall C, Sabel BA (2012) Reading performance after vision rehabilitation of subjects with homonymous visual field defects. *PM & R* 4:928–935.

Galletti C, Battaglini PP, Fattori P (1993) Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 96:221–229.

Gassel MM, Williams D (1963) Visual function in patients with homonymous hemianopia. Part II. Oculomotor mechanisms. *Brain*, 86, 1–36.

Gaveau V, Martin O, Prablanc C, Pélisson D, Urquizar C, Desmurget M (2003) On-line modification of saccadic eye movements by retinal signals. *Neuroreport* 14:875–878.

Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C (1993) Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences. *Ann Neurol* 34:404–406.

- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1998) Cortical control of saccades. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 123:159–163.
- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud-Péchoux S, Pierrot-Deseilligny C (1999) The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 129:288–301.
- Gaymard B, Rivaud-Pechoux S, Yelnik J, Pidoux B, Ploner CJ (2001) Involvement of the cerebellar thalamus in human saccade adaptation. *Eur J Neurosci* 14:554–560.
- Georg K, Lappe M (2009) Effects of saccadic adaptation on visual localization before and during saccades. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 192:9–23.
- Gerardin P, Miquée A, Urquizar C, Pélisson D (2012) Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *Neuroimage* 61:1100–1112.
- Gilhotra JS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG, Currie J (2002) Homonymous visual field defects and stroke in an older population. *Stroke J Cereb Circ* 33:2417–2420.
- Goldberg ME, Wurtz RH (1972) Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J Neurophysiol* 35:542–559.
- Golla H, Tziridis K, Haarmeier T, Catz N, Barash S, Thier P (2008) Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27:132–144.
- Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15:20–25.

Gray CS, French JM, Bates D, Carlidge NE, Venables GS, James OF (1989) Recovery of visual fields in acute stroke: homonymous hemianopia associated with adverse prognosis. *Age Ageing* 18:419–421.

Guittton D, Buchtel HA, Douglas RM (1985) Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 58:455–472.

H

Hafed ZM, Goffart L, Krauzlis RJ (2009) A neural mechanism for microsaccade generation in the primate superior colliculus. *Science* 323:940–943.

Hallett PE, Lightstone AD (1976) Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Res* 16:107–114.

Hallett PE (1978) Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res* 18:1279–1296.

Han Y, Ciuffreda KJ, Kapoor N (2004) Reading-related oculomotor testing and training protocols for acquired brain injury in humans. *Brain Res Protoc* 14:1–12.

Hardiess G, Papageorgiou E, Schiefer U, Mallot HA (2010) Functional compensation of visual field deficits in hemianopic patients under the influence of different task demands. *Vision Res* 50:1158–1172.

Havermann K, Zimmermann E, Lappe M (2011) Eye position effects in saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 106:2536–2545.

Heide W, Blankenburg M, Zimmermann E, Kömpf D (1995) Cortical control of double-step saccades: Implications for spatial orientation. *Ann Neurol* 38:739–748.

Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schor CM (2008) How does saccade adaptation affect visual perception? *J Vis* 3:1-16.

- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R (2000) Role of the Basal Ganglia in the Control of Purposive Saccadic Eye Movements. *Physiol Rev* 80:953–978.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2002) Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp Brain Res* 144:538–548.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2004) The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72:27–53.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2010) Identifying sites of saccade amplitude plasticity in humans: transfer of adaptation between different types of saccade. :129–145.
- Horton JC (2005) Disappointing results from Nova Vision’s visual restoration therapy. *Br J Ophthalmol* 89:1–2.
- Hu Y, Walker R (2011) The neural basis of parallel saccade programming: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 23:3669–3680.

J

- Jacquin-Courtois S, Bays PM, Salemm R, Leff AP, Husain M (2013a) Rapid compensation of visual search strategy in patients with chronic visual field defects. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 49:994–1000.
- Jacquin-Courtois S, O’Shea J, Luauté J, Pisella L, Revol P, Mizuno K, Rode G, Rossetti Y (2013b) Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation: a peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 37:594–609.
- Jay MF, Sparks DL (1987) Sensorimotor integration in the primate superior colliculus. II. Coordinates of auditory signals. *J Neurophysiol* 57:35–55.
- Julkunen L, Tenovuo O, Vorobyev V, Hiltunen J, Teräs M, Jääskeläinen SK, Hämäläinen H (2006) Functional brain imaging, clinical and neurophysiological outcome of visual rehabilitation in a chronic stroke patient. *Restor Neurol Neurosci* 24:123–132.

K

- Kapoor N, Ciuffreda KJ, Han Y (2004) Oculomotor rehabilitation in acquired brain injury: A case series. *Arch Phys Med Rehabil* 85:1667–1678.
- Kasten E, Sabel BA (1995) Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: an open pilot trial. *Restor Neurol Neurosci* 8:113–127.
- Kasten E, Wüst S, Behrens-Baumann W, Sabel BA (1998) Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nat Med* 4:1083–1087.
- Kasten E, Bunzenthall U, Sabel BA (2006) Visual field recovery after vision restoration therapy (VRT) is independent of eye movements: an eye tracker study. *Behav Brain Res* 175:18–26.
- Keller I, Lefin-Rank G (2010) Improvement of visual search after audiovisual exploration training in hemianopic patients. *Neurorehabil Neural Repair* 24:666–673.
- Kerkhoff G, Münßinger U, Haaf E, Eberle-Strauss G, Stögerer E (1992) Rehabilitation of homonymous scotomata in patients with postgeniculate damage of the visual system: saccadic compensation training. *Restor Neurol Neurosci* 4:245–254.
- Kerkhoff G, Münssinger U, Meier EK (1994) Neurovisual rehabilitation in cerebral blindness. *Arch Neurol* 51:474–481.
- Kerkhoff G (1999) Restorative and compensatory therapy approaches in cerebral blindness - a review. *Restor Neurol Neurosci* 15:255–271.
- Kerkhoff G (2000) Neurovisual rehabilitation: recent developments and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:691–706.
- King AJ (2004) The superior colliculus. *Curr Biol CB* 14:335–338.

Kojima Y, Iwamoto Y, Yoshida K (2004) Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J Neurosci* 24:7531–7539.

Kommerell G, Olivier D, Theopold H (1976) Adaptive programming of phasic and tonic components in saccadic eye movements. Investigations of patients with abducens palsy. *Invest Ophthalmol* 15:657–660.

L

Lane AR, Smith DT, Ellison A, Schenk T (2010) Visual exploration training is no better than attention training for treating hemianopia. *Brain* 133:1717–1728.

Leff AP, Scott SK, Crewes H, Hodgson TL, Cowey A, Howard D, Wise RJ (2000) Impaired reading in patients with right hemianopia. *Ann Neurol* 47:171–178.

Lewis RF, Zee DS, Hayman MR, Tamargo RJ (2001) Oculomotor function in the rhesus monkey after deafferentation of the extraocular muscles. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 141:349–358.

M

MacAskill MR, Anderson TJ, Jones RD (2002) Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain* 125:1570–1582.

Machner B, Sprenger A, Sander T, Heide W, Kimmig H, Helmchen C, Kömpf D (2009) Visual Search Disorders in Acute and Chronic Homonymous Hemianopia. *Ann N Y Acad Sci* 1164:419–426.

Mannan SK, Pambakian ALM, Kennard C (2010) Compensatory strategies following visual search training in patients with homonymous hemianopia: an eye movement study. *J Neurol* 257:1812–1821.

Marshall RS, Ferrera JJ, Barnes A, Xian Zhang, O'Brien KA, Chmayssani M, Hirsch J, Lazar RM (2008) Brain activity associated with stimulation therapy of the

- visual borderzone in hemianopic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 22:136–144.
- Mauthner L (1881). *Gehirn und Auge* [Brain and eye]. Wiesbaden, Germany: Bergmann.
- Mays LE, Sparks DL (1980) Saccades are spatially, not retinocentrically, coded. *Science* 208:1163–1165.
- Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S, Andersen RA (1996) Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. I. Dissociation of motor plan from sensory memory. *J Neurophysiol* 76:1439–1456.
- MConkie GW, Rayner K (1975) The span of the effective stimulus during a fixation in reading. *Perception & Psychophysics* 17:578–586.
- McDonald SA, Spitsyna G, Shillcock RC, Wise RJS, Leff AP (2006) Patients with hemianopic alexia adopt an inefficient eye movement strategy when reading text. *Brain* 129:158–167.
- McIntyre J, Stratta F, Lacquaniti F (1997) Viewer-centered frame of reference for pointing to memorized targets in three-dimensional space. *J Neurophysiol* 78:1601–1618.
- McLaughlin S (1967) Parametric adjustment in saccadic eye movement. *Percept Psychophys* 2:359–362.
- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T (2005) Remapping the remembered target location for anti-saccades in human posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 94:734–740.
- Meienberg O, Zangemeister WH, Rosenberg M, Hoyt WF, Stark L (1981) Saccadic eye movement strategies in patients with homonymous hemianopia. *Ann Neurol* 9:537–544.
- Meienberg O, Harrer M, Wehren C (1986) Oculographic diagnosis of hemineglect in patients with homonymous hemianopia. *J Neurol* 233:97–101.

- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167–202.
- Miller JM, Anstis T, Templeton WB (1981) Saccadic plasticity: parametric adaptive control by retinal feedback. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7:356–366.
- Morris AP, Chambers CD, Mattingley JB (2007) Parietal stimulation destabilizes spatial updating across saccadic eye movements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:9069–9074.
- Mueller I, Mast H, Sabel BA (2007) Recovery of visual field defects: a large clinical observational study using vision restoration therapy. *Restor Neurol Neurosci* 25:563–572.
- Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218–228.
- Munuera J, Morel P, Duhamel J-R, Deneve S (2009) Optimal sensorimotor control in eye movement sequences. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:3026–3035.

N

- Nelles G, de Greiff A, Pscherer A, Stude P, Forsting M, Hufnagel A, Gerhard H, Esser J, Diener HC (2007) Saccade induced cortical activation in patients with post-stroke visual field defects. *J Neurol* 254:1244–1252.
- Nelles G, Esser J, Eckstein A, Tiede A, Gerhard H, Diener HC (2001) Compensatory visual field training for patients with hemianopia after stroke. *Neurosci Lett* 306:189–192.
- Nelles G, Pscherer A, de Greiff A, Forsting M, Gerhard H, Esser J, Diener HC (2009) Eye-movement training-induced plasticity in patients with post-stroke hemianopia. *J Neurol* 256:726–733.
- Noto CT, Robinson FR (2001) Visual error is the stimulus for saccade gain adaptation. *Cogn Brain Res* 12:301–305.

Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF (1999) Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *J Neurophysiol* 81:2798–2813.

O

Optican LM, Robinson DA (1980) Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol* 44:1058–1076.

P

Pambakian AL, Wooding DS, Patel N, Morland AB, Kennard C, Mannan SK (2000) Scanning the visual world: a study of patients with homonymous hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:751–759.

Pambakian ALM, Kennard C (1997) Can visual function be restored in patients with homonymous hemianopia? *Br J Ophthalmol* 81:324–328.

Pambakian ALM, Mannan SK, Hodgson TL, Kennard C (2004) Saccadic visual search training: a treatment for patients with homonymous hemianopia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1443–1448.

Panouillères M, Gaveau V, Socasau C, Urquizar C, Pélisson D (2013) Brain Processing of Visual Information during Fast Eye Movements Maintains Motor Performance. *PLoS ONE* 8:e54641.

Panouillères M, Urquizar C, Salemm R, Pélisson D (2011) Sensory processing of motor inaccuracy depends on previously performed movement and on subsequent motor corrections: a study of the saccadic system. *PloS One* 6:e17329.

Panouillères M, Weiss T, Urquizar C, Salemm R, Munoz DP, Pélisson D (2009) Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101:1550–1559.

- Papageorgiou E, Hardiess G, Schaeffel F, Wiethoelter H, Karnath HO, Mallot H, Schoenfish B, Schiefer U (2007) Assessment of vision-related quality of life in patients with homonymous visual field defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1749–1758.
- Passamonti C, Bertini C, Làdavas E (2009) Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia. *Neuropsychologia* 47:546–555.
- Peli E (2000) Field expansion for homonymous hemianopia by optically induced peripheral exotropia. *Optom Vis Sci* 77:453–64.
- Pélisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010) Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1103–1120.
- Pierrot-Deseilligny C (1991a) Cortical control of saccades in man. *Acta Neurol Belg* 91:63–79.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991b) Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Experimentation Cérébrale* 83:607–617.
- Pierrot-Deseilligny C, Israël I, Berthoz A, Rivaud S, Gaymard B (1993) Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Experimentation Cérébrale* 95:166–171.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Müri R, Vermersch AI (1995) Cortical control of saccades. *Ann Neurol* 37:557–567.
- Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud-Péchoux S (2003) Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Prog Brain Res* 142:3–17.
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Müri RM (2004) Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 17:17–25.

Pisella L, Rode G, Farnè A, Boisson D, Rossetti Y (2002) Dissociated long lasting improvements of straight-ahead pointing and line bisection tasks in two hemineglect patients. *Neuropsychologia* 40:327–334.

Pisella L, Alahyane N, Blangero A, Thery F, Blanc S, Pelisson D (2011) Right-hemispheric dominance for visual remapping in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366:572–585.

Plant GT (2005) A work out for hemianopia. *Br J Ophthalmol* 89:2.

Pouget MC, Lévy-Bencheton D, Prost M, Tilikete C, Husain M, Jacquin-Courtois S (2011) Acquired visual field defects rehabilitation: Critical review and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 55:53-74

Q

Quaia C, Joiner WM, Fitzgibbon EJ, Optican LM, Smith MA (2010) Eye movement sequence generation in humans: Motor or goal updating? *J Vis* 10 14:28,1-31.

R

Raemaekers M, Bergsma DP, van Wezel RJA, van der Wildt GJ, van den Berg AV (2011) Effects of vision restoration training on early visual cortex in patients with cerebral blindness investigated with functional magnetic resonance imaging. *J Neurophysiol* 105:872–882.

Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM (2007) What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 130:10–35.

Rayner K, Inhoff AW, Morrison RE, Sowiaczek ML, Bertera JH (1981) Masking foveal and parafoveal vision during eye fixations in reading. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 7:167–179.

Reinhard J, Schreiber A, Schiefer U, Kasten E, Sabel BA, Kenkel S, Vonthein R, Trauzettel-Klosinski S (2005) Does visual restitution training change absolute

homonymous visual field defects? A fundus controlled study. *Br J Ophthalmol* 89:30–35.

Rivaud S, Müri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 102:110–120.

Robinson DA (1975) Oculomotor control signals. In G. Lennerstrand & P. Bach-y-Rita (Eds.), *Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications* (pp. 337–374). Oxford: Pergamon Press.

Robinson FR, Fuchs AF, Noto CT (2002) Cerebellar influences on saccade plasticity. *Ann N Y Acad Sci* 956:155–163.

Robinson FR, Soetedjo R, Noto C (2006) Distinct short-term and long-term adaptation to reduce saccade size in monkey. *J Neurophysiol* 96:1030–1041.

Rolfs M, Knapen T, Cavanagh P (2010) Global saccadic adaptation. *Vision Res* 50:1882–1890.

Rolfs M, Jonikaitis D, Deubel H, Cavanagh P (2011) Predictive remapping of attention across eye movements. *Nat Neurosci* 14:252–256.

Roth T, Sokolov AN, Messias A, Roth P, Weller M, Trauzettel-Klosinski S (2009) Comparing explorative saccade and flicker training in hemianopia: a randomized controlled study. *Neurology* 72:324–331.

S

Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E (2011) The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev* 35:516–536.

Schnier F, Zimmermann E, Lappe M (2010) Adaptation and mislocalization fields for saccadic outward adaptation in humans. *J Eye Mov Res* 3:1–18.

- Schnier F, Lappe M (2011) Differences in intersaccadic adaptation transfer between inward and outward adaptation. *J Neurophysiol* 106:1399–1410.
- Schnier F, Lappe M (2012) Mislocalization of stationary and flashed bars after saccadic inward and outward adaptation of reactive saccades. :3062–3070.
- Schuett S, Heywood CA, Kentridge RW, Zihl J (2008a) The significance of visual information processing in reading: Insights from hemianopic dyslexia. *Neuropsychologia* 46:2445–2462.
- Schuett S, Heywood CA, Kentridge RW, Zihl J (2008b) Rehabilitation of hemianopic dyslexia: are words necessary for re-learning oculomotor control? *Brain J Neurol* 131:3156–3168.
- Schuett S, Heywood CA, Kentridge RW, Dauner R, Zihl J (2012) Rehabilitation of reading and visual exploration in visual field disorders: transfer or specificity? *Brain* 135:912–921.
- Scudder CA, Batourina EY, Tunder GS (1998) Comparison of two methods of producing adaptation of saccade size and implications for the site of plasticity. *J Neurophysiol* 79:704–715.
- Seeberger T, Noto C, Robinson F (2002) Non-visual information does not drive saccade gain adaptation in monkeys. *Brain Res* 956:374–379.
- Semmlow JL, Gauthier GM, Vercher JL (1989) Mechanisms of short-term saccadic adaptation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15:249–258.
- Shafer JL, Noto CT, Fuchs AF (2000) Temporal characteristics of error signals driving saccadic gain adaptation in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 84:88–95.
- Smit AC, Van Gisbergen JA, Cools AR (1987) A parametric analysis of human saccades in different experimental paradigms. *Vision Res* 27:1745–1762.
- Sparks DL, Jay MF (1986) The functional organization of the primate superior colliculus: a motor perspective. *Prog Brain Res* 64:235–241.

Spitzyna GA, Wise RJS, McDonald SA, Plant GT, Kidd D, Crewes H, Leff AP (2007) Optokinetic therapy improves text reading in patients with hemianopic alexia A controlled trial. *Neurology* 68:1922–1930.

Stein BE, Meredith MA (1993) *Merging of the senses*. MIT Press, Cambridge, Mass.

Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997) Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77:874–895.

Straube A, Deubel H, Ditterich J, Eggert T (2001) Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology* 57:2105–2108.

T

Tanji J, Hoshi E (2008) Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev* 88:37–57.

Townend BS, Sturm JW, Petsoglou C, O'Leary B, Whyte S, Crimmins D (2007) Perimetric homonymous visual field loss post-stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 14:754–756.

Trauzettel-Klosinski S, Brendler K (1998) Eye movements in reading with hemianopic field defects: the significance of clinical parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236:91–102.

U

Umeno MM, Goldberg ME (1997) Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *J Neurophysiol* 78:1373–1383.

Ungerleider LG, Mishkin M (1982). Two cortical visual systems. In DJ Ingle & MA. Goodale & RJW Mansfield (Eds.), *analysis of visual behavior* (pp.549-586). Cambridge, MA: The MIT Press.

Upton NJ, Hodgson TL, Plant GT, Wise RJS, Leff AP (2003) “Bottom-up” and “top-down” effects on reading saccades: a case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1423–1428.

V

Vergilino-Perez D, Beauvillain C (2005) Le codage de l'espace et des objets dans la programmation des saccades. In : C. Thinus-Blanc (Ed), *Agir dans l'espace*, Editions MSH.

Voogd J, Barmack NH (2006) Oculomotor cerebellum. *Prog Brain Res* 151:231–268.

W

Walker MF, Fitzgibbon EJ, Goldberg ME (1995) Neurons in the monkey superior colliculus predict the visual result of impending saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 73:1988–2003.

Wallman J, Fuchs AF (1998) Saccadic gain modification: visual error drives motor adaptation. *J Neurophysiol* 80:2405–2416.

Wang J, Xia R, Zhang M, Pan Y (2012) Long term retention of saccadic adaptation is induced by a dark environmental context. *Brain Res* 1489:56–65.

Warren M (2009) Pilot study on activities of daily living limitations in adults with hemianopsia. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc* 63:626–633.

Wong AL, Shelhamer M (2011) Sensorimotor adaptation error signals are derived from realistic predictions of movement outcomes. *J Neurophysiol* 105:1130–1140.

Wurtz RH, Albano JE (1980) Visual-motor function of the primate superior colliculus. *Annu Rev Neurosci* 3:189–226.

Z

- Zangemeister WH, Oechsner U, Freksa C (1995) Short-term adaptation of eye movements in patients with visual hemifield defects indicates high level control of human scanpath. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 72:467–477.
- Zhang X, Kedar S, Lynn MJ, Newman NJ, Biouesse V (2006) Homonymous hemianopia in stroke. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc* 26:180–183.
- Zihl J, von Cramon D (1980) Registration of light stimuli in the cortically blind hemifield and its effect on localization. *Behav Brain Res* 1:287–298.
- Zihl J, von Cramon D (1985) Visual field recovery from scotoma in patients with postgeniculate damage. A review of 55 cases. *Brain J Neurol* 108:335–365.
- Zihl J (1989) Cerebral disturbances of elementary visual functions. In J. W. Brown (Ed.), *Neuropsychology of visual perception* (pp. 35–58). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Zihl J (1995a) Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia* 33:287–303.
- Zihl J (1995b) Eye movement patterns in hemianopic dyslexia. *Brain* 118:891–912.
- Zihl J (1994) Rehabilitation of visual impairments in patients with brain damage. In A. C. Kooijman, P. L. Looijestijn, J. A. Welling, & G. J. van der Wildt (Eds.), *Low vision: Research and new development in rehabilitation* (pp. 287–295). Amsterdam: IOS Press.
- Zihl J (2000) *Rehabilitation of visual disorders after brain injury*. Hove, UK: Psychology Press.
- Zimmermann E, Lappe M (2009) Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:11055–11064.

Zimmermann E, Lappe M (2010) Motor signals in visual localization. *J Vis* 10:2.

Zimmermann E, Burr D, Morrone MC (2011) Spatiotopic Visual Maps Revealed by Saccadic Adaptation in Humans. *Curr Biol* 21:1380–1384.

Zimmermann E, Lappe M (2011) Eye position effects in oculomotor plasticity and visual localization. *J Neurosci* 31:7341–7348.

Zimmermann E (2013) The reference frames in saccade adaptation. *J Neurophysiol* 109:1815–1823.

RESUME

Perception visuelle et plasticité oculomotrice : aspects fondamentaux et application clinique

RESUME en français

Une façon d'explorer visuellement notre monde consiste à déplacer très rapidement nos yeux pour en analyser le contenu. Dans certaines circonstances, ces mouvements oculaires, appelés saccades, peuvent perdre de leur précision. Fort heureusement notre cerveau est capable de corriger cette imprécision en ajustant progressivement la taille de ces saccades grâce à des mécanismes de plasticité cérébrale : c'est l'adaptation saccadique. L'adaptation saccadique est souvent utilisée comme modèle d'étude des mécanismes de plasticité visuo-motrice. Nous faisons également l'hypothèse qu'elle puisse servir d'outil thérapeutique.

Dans cette thèse, nous nous sommes essentiellement intéressés à l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude chez des sujets contrôles et chez des patients souffrant d'une amputation homonyme du champ visuel (hémianopsie latérale homonyme). Les **expériences 1 à 3**, réalisées chez le sujet contrôle, ont permis de découvrir les repères utilisés par le cerveau pour réaliser cette adaptation sensori-motrice et coder l'environnement visuel (expérience 1), et les mécanismes d'adaptation saccadique quand la cible visuelle n'est pas directement codée (remapping dans l'expérience 2 et cible virtuelle dans l'expérience 3). Enfin l'**expérience 4** propose une application clinique du protocole d'adaptation des anti-saccades utilisé lors de l'expérience 3, dans un but thérapeutique de rééducation comportementale de patients hémianopiques.

Visual perception and oculomotor plasticity: fundamental aspects and clinical application

RESUME en anglais

One way to visually explore our environment consists to rapidly displace our eyes to analyze its content. Under certain circumstances, these ocular movements called saccades can become inaccurate. Fortunately our brain is able to correct this inaccuracy by progressively adjusting the size of saccades thanks to plasticity mechanisms called saccadic adaptation. Saccadic adaptation is often used as a model to study visuo-motor plasticity. We also suggest that it could be used as a rehabilitation tool.

In this thesis, we were interested in outward adaptation of voluntary saccades in healthy subjects and patients suffering from a half visual field loss for both eyes (lateral homonymous hemianopia). **Experiments 1 to 3**, performed on healthy subjects, gave us opportunity to acquired complementary knowledge on the reference frame used by the brain to code its environment (experience 1) and on adaptation mechanisms when a visual target is not directly coded (remapping in experiment 2 virtual target in experiment 3). Finally, **experiment 4** suggests to clinically implement the anti-saccades adaptation protocol used in experiment 3, as a new rehabilitation tool tested in hemianopic patients.

MOTS-CLES

Adaptation saccadique. Saccades volontaires. Cadre de références. Remapping. Anti-saccades. Transfert. Hémianopsie latérale homonyme.

Saccadic adaptation. Voluntary saccades. Reference frame. Remapping. Anti-saccades. Transfer. Lateral Homonymous Hemianopia.